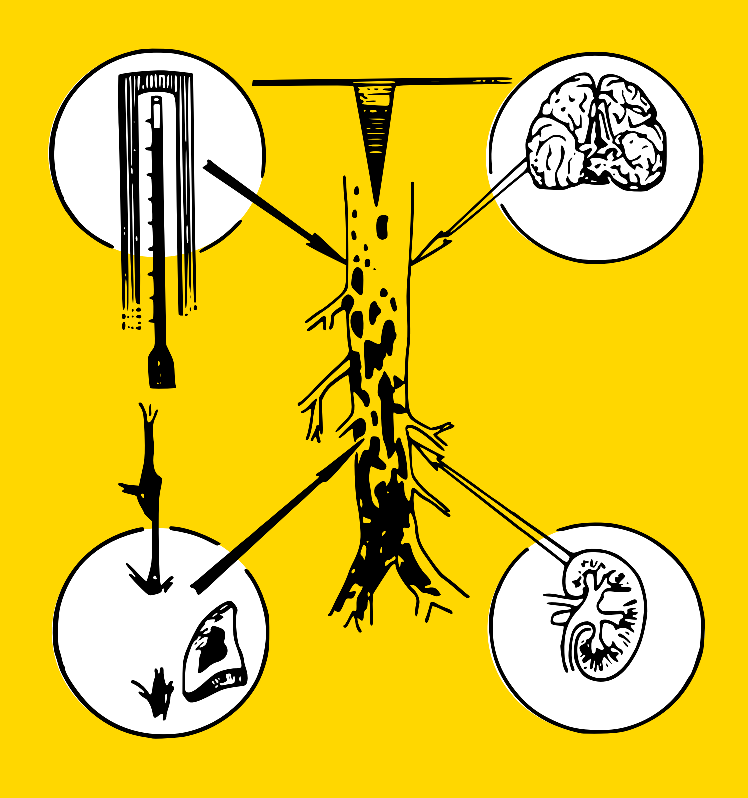
A. Miasnikov

MALADIE HYPERTENSIVE ET ATHÉROSCLÉROSE

Tome 2



Éditions Mir Moscou

А. МЯСНИКОВ

ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ И АТЕРОСКЛЕРОЗ

Том II

АТЕРОСКЛЕРОЗ

ИЗДАТЕЛЬСТВО «МЕДИЦИНА»
МОСКВА

A. MIASNIKOV

MALADIE HYPERTENSIVE ET ATHÉROSCLÉROSE

Tome II

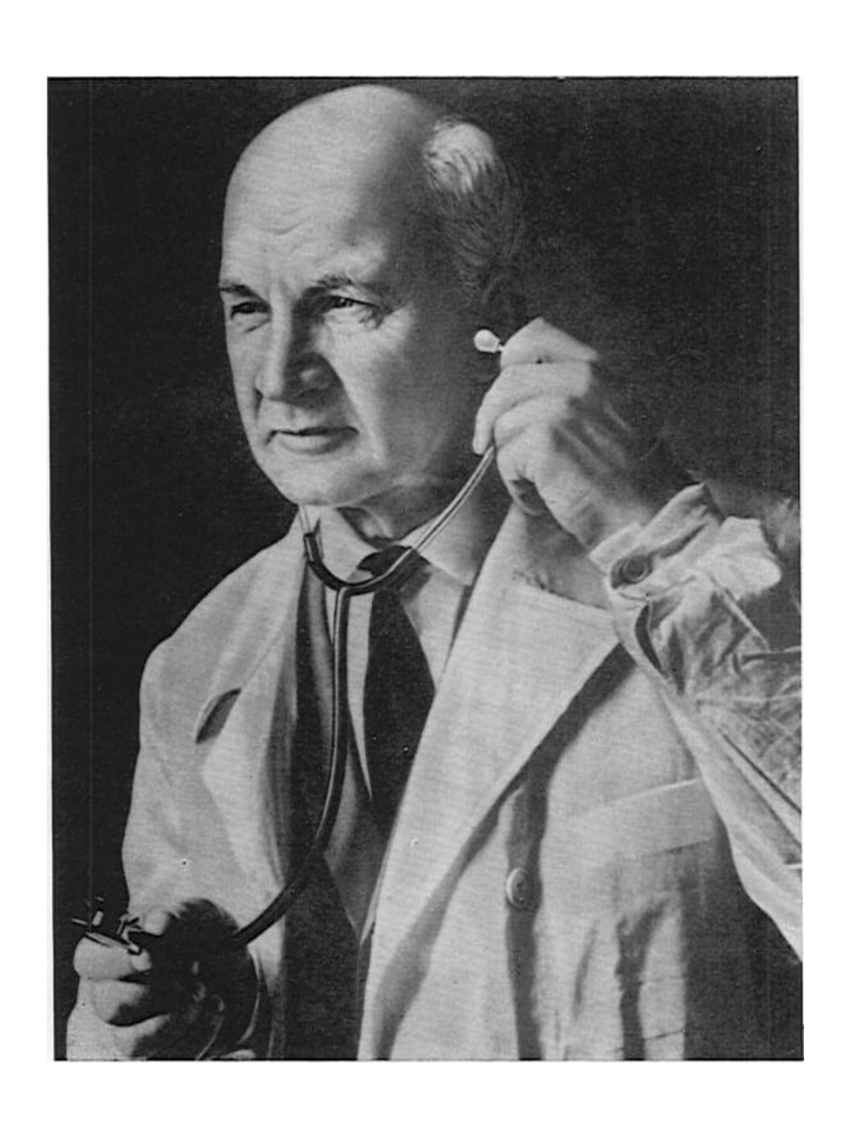
ATHÉROSCLÉROSE

ÉDITIONS MIR • MOSCOU • 1969

CDU 616.13 — 002.2 (022) = 40

Traduit du russe par E. BRONINA

На французском языке



A. MIASNIKOV

Chapitre premier

APERÇU HISTORIQUE

L'athérosclérose des artères est une forme particulière de l'artériosclérose, mais elle est très importante par son extension et par la place qu'elle occupe en clinique médicale. L'artériosclérose est le terme qui reflète l'altération essentielle des artères dans cet état pathologique, l'*induration*. Bien que Morgagni et même Cruveilhier aient antérieurement décrit ces modifications des artères, c'est Lobstein, en 1833, qui a proposé cette notion. Pendant longtemps, dans la description de l'artériosclérose et son étude, certains auteurs mettaient au premier plan les modifications qu'ils jugeaient typiques, d'autres, des manifestations différentes de la maladie ; et cela était naturel, puisqu'à la lumière des données modernes l'artériosclérose n'apparaît pas comme une forme unique : ce terme rassemble tout un groupe d'altérations artérielles, différentes par leur nature et n'ayant qu'une seule caractéristique commune : l'induration de la paroi vasculaire. Il est vrai qu'il faut faire une réserve : c'est qu'actuellement, certains spécialistes étrangers éminents se servent volontiers du terme général d'« artériosclérose ». Le mérite indiscutable de Marchand (1904) a été de proposer le nouveau terme d'« athérosclérose des artères » pour désigner les altérations caractérisées par deux signes principaux : l'accumulation de substances lipidiques dans l'intima (du mot grec ἀθήρη, bouillie) et la sclérose proprement dite, c'est-à-dire l'induration conjonctive de la paroi.

Marchand indiquait en outre que ces altérations se rencontrent ordinairement dans les grosses artères de type élastique.

Auparavant, à la fin du XIX[e] siècle, deux auteurs allemands Döhle (1895) et Heller (1899) avaient identifié les altérations de l'aorte typiques de la syphilis, ce qui conduisit à isoler de l'artériosclérose les lésions syphilitiques des artères. Un an avant que Marchand proposât le terme d'athérosclérose, un anatomopathologiste de Bonn, Mönckeberg (1903) isola une forme particulière d'artériosclérose, la calcification de la media (*Mediaverkalkung*), qui affecte les vaisseaux de petit et moyen calibres de type musculaire.

Ces dates historiques annonçaient en réalité la désagrégation de la vieille notion d'artériosclérose et son remplacement par une nouvelle qui différencie les diverses formes de sclérose artérielle. Il

n'en est pas moins instructif présentement de jeter un coup d'œil sur les principales opinions relatives à la nature de l'artériosclérose formulées au siècle passé avant que l'athérosclérose s'individualisât. Les vieilles théories cherchaient de fait à élucider la nature non seulement de l'artériosclérose mais aussi de l'athérosclérose qui entrait alors dans ce groupe, et ce d'autant plus qu'elle y occupait (et y occupe) une place prédominante.

Au milieu du siècle passé, deux points de vue différents étaient émis sur la nature de l'artériosclérose. L'un d'eux appartient à Rokitansky qui, développant ses vues générales sur l'essence des maladies, considérées par lui comme le résultat de dyscrasies sanguines, expliquait la formation de l'artériosclérose par le dépôt de fibrine sanguine sur la paroi artérielle. Actuellement, en raison du rôle important qu'il convient d'assigner aux protéines sanguines dans la pathogénie de l'athérosclérose (lipoprotéines), la théorie de Rokitansky doit être considérée comme renfermant une idée juste. Cette théorie confirmait de plus l'importance du dépôt dans la paroi vasculaire de certaines substances véhiculées par le sang, c'est-à-dire un principe qui est entièrement admis aujourd'hui.

L'autre théorie opposée aux vues de Rokitansky est celle de Virchow (1856). Selon lui, au début du processus pathologique, se produit une irritation « nutritive » des cellules de l'intima (c'est-à-dire des troubles trophiques) avec gonflement et dégénérescence protidique et graisseuse consécutive de celle-ci, jusqu'à formation de masses athéromateuses. Le processus d'« inflammation parenchymateuse » passe par ces deux stades d'« irritation et de dégénérescence ». Les continuateurs de Virchow, et notamment Conheim (1877), ont considéré avec encore plus de certitude l'artériosclérose comme un processus d'inflammation chronique des vaisseaux avec prolifération du tissu conjonctif. La dégénérescence graisseuse et le dépôt calcaire dans l'intima apparaissent selon eux secondairement, à la suite de troubles trophiques. La théorie inflammatoire de l'artériosclérose n'a point de place parmi les conceptions modernes sur la nature de la maladie. Les lésions inflammatoires des artères sont complètement éliminées du groupe de l'artériosclérose en général et de l'athérosclérose en particulier. Il est vrai que l'idée, selon laquelle des altérations structurales primaires de la paroi artérielle sont à la base du développement de l'artériosclérose et qui était un des éléments de la théorie de Virchow sur l'« irritation nutritive » et la « dégénérescence » des parois vasculaires, conserve jusqu'à présent un certain intérêt, bien que dans une interprétation nouvelle.

Pendant plusieurs décennies, Thoma (1883-1923) a défendu l'opinion selon laquelle le signe le plus caractéristique de l'artériosclérose (athérosclérose) était l'épaississement de l'intima des artères. L'épaississement de l'intima est un fait secondaire, il est provoqué par une dilatation primaire de la lumière artérielle : dans un vaisseau dilaté, le courant sanguin est ralenti, ce qui entraîne un épaississe-

ment compensateur de l'intima. Les causes de la dilatation des vaisseaux résident dans l'« usure » de la paroi vasculaire, de sa tunique musculeuse. Ainsi, la maladie principale, d'après Thoma, c'est l'angiomalacie, c'est-à-dire l'affaiblissement de la media.

La théorie de Thoma a été soumise à vive critique, surtout dans les travaux de Jores (1904) qui a démontré de façon convaincante que dans l'artériosclérose (manifestement dans la forme qui a été désignée par la suite du terme d'athérosclérose), le principal est la lésion de l'intima et non de la media. Il ne se produit dans la tunique musculeuse que des modifications secondaires, plus légères et plus tardives. Un auteur suédois, Reuterwale (1921), puis Moïsséev (1926) ont montré qu'aux stades de début de l'artériosclérose il n'y a pas d'altérations des propriétés élastiques de l'aorte, c'est-à-dire pas d'« affaiblissement fonctionnel » de la paroi vasculaire.

Les recherches de Jores eurent une grande importance dans le développement de la théorie de l'athérosclérose, car elles ont souligné le rôle de la dégénérescence graisseuse de l'intima d'une part, et de son hypertrophie conjonctive élastique de l'autre en tant qu'aspects précoces et constants de la maladie. Dans les travaux d'Aschoff et de ses collaborateurs (1910) parus peu après, la « dégénérescence graisseuse » de l'intima dans l'athérosclérose était déjà regardée comme le processus pathologique primaire essentiel, puisqu'observé dans une intima encore indemne. Le dépôt de substances lipidiques se produit longtemps avant l'apparition d'indurations dans le tissu conjonctif. Au laboratoire d'Aschoff, Adami (1906) et surtout Kawamura (1911) ont été les premiers à prouver morphologiquement que les lipides accumulés dans les parois vasculaires au cours de l'athérosclérose sont des lipides biréfringents, ce qui permet de les grouper parmi les lipoïdes et, plus précisément, de les identifier au cholestérol. Des analyses chimiques effectuées dans le même temps par Windaus (1910) ont montré la présence indubitable de cholestérol (principalement estérifié) dans les parois des artères atteintes. La question s'est tout naturellement posée de savoir quel était le rôle des troubles du métabolisme cholestérolique dans l'athérosclérose. Le clinicien français Chauffard et ses élèves Lemoine (1911) et Grigaut (1913) ont été les premiers à indiquer cette voie dans l'étude de l'athérosclérose.

Ce sont les travaux d'Anitchkov et de Khalatov qui ont eu le plus d'importance historiquement. Ces auteurs ont obtenu expérimentalement chez les lapins une athérosclérose vasculaire analogue à celle de l'homme ou proche d'elle par ses traits morphologiques. L'athérosclérose a été reproduite chez ces animaux en leur faisant ingérer systématiquement du cholestérol avec leur nourriture. Il convient de signaler qu'un peu auparavant (1908), Ignatovski de Saint-Pétersbourg avait obtenu des altérations analogues à celles de l'athérosclérose de l'aorte en faisant absorber à des lapins une nourriture carnée. L'auteur explique ces lésions par l'action toxique

des protéines animales. Les expériences d'Ignatovski ont été confirmées par la suite, mais ses conclusions, mises en doute. Alors que Starokadomski et Sobolev (1909) mettaient en avant l'influence des protéines (ainsi que le rôle d'actions mécaniques opérées sur les vaisseaux) comme causes de ces modifications, Stukkei (1910) et Vesselkine (1912), sur la base de leurs recherches expérimentales, arrivaient à la conclusion que les lésions athéroscléreuses chez les lapins ne sont pas produites par l'influence des protéines animales, mais par celle de certaines substances lipidiques présentes dans cette nourriture et que, de plus, l'absorption seule de graisse neutre ou de lécithine ne suscite pas ces altérations. Les travaux d'Anitchkov et Khalatov que nous venons de mentionner ont entièrement élucidé cette question : la substance lipidique qui provoque l'athérosclérose des lapins est le cholestérol. Les expériences des pathologistes russes ont été plus tard répétées par Wacker et Hueck (1913).

Par la suite, le modèle de l'athérosclérose cholestérolique expérimentale a servi de base à l'étude de nombreux aspects importants de la théorie moderne de l'athérosclérose que l'on doit surtout à Anitchkov et à son école (et avant tout à Tsinzerling). Ce modèle expérimental et ses variantes ultérieures ont été largement utilisés plus tard par les chercheurs américains, qui ont fait avancer dans des directions déterminées l'étude du problème de l'athérosclérose. Ce modèle a servi de base aux cliniciens pour la recherche de moyens préventifs et curatifs contre l'athérosclérose.

En se fondant sur de nombreuses recherches expérimentales et morphologiques, Anitchkov est arrivé à la conclusion que ce processus pathologique commence par le dépôt de lipides (principalement le cholestérol estérifié) dans les parois vasculaires normales jusque-là, ou, plus exactement, ne présentant pas d'altérations visibles au microscope et notamment dans l'intima. C'est ainsi que fut avancée la thèse selon laquelle l'athérosclérose est un processus infiltratif. Le cholestérol infiltrant l'intima des artères provient du sang. Par conséquent, dans la pathogénie de l'athérosclérose chez l'homme, le rôle dirigeant appartient aux facteurs qui entraînent une augmentation de la cholestérolémie, et, en premier lieu, par analogie aux expériences de nourrissement des lapins au cholestérol, à la surabondance de celui-ci, introduit dans l'organisme avec les aliments, ainsi qu'à d'autres influences ayant pour conséquence un trouble du métabolisme cholestérolique.

Ces derniers temps, les auteurs soviétiques et étrangers et pas seulement anatomopathologistes, mais surtout cliniciens, physiopathologistes et biochimistes, ont obtenu de nouvelles données qui élargissent notablement nos idées sur l'athérosclérose.

Chapitre II

CLASSIFICATION DE L'ATHÉROSCLÉROSE

Bien que les classifications de maladies soient conventionnelles et temporaires et varient à mesure que le niveau des connaissances dont elles sont le reflet se modifie, elles n'en jouent pas moins indubitablement un rôle utile en médecine théorique et surtout pratique. Elles créent une unité dans l'évaluation des manifestations de la maladie chez des malades différents, elles orientent plus justement le médecin dans les problèmes du pronostic et du traitement. L'importance de la classification est également grande pour la statistique et, par conséquent, la justification de telles ou telles mesures d'organisation ou de prophylaxie.

La classification de l'athérosclérose élaborée par nous a été acceptée au XIV[e] Congrès soviétique des médecins en 1958 et est largement utilisée en U.R.S.S. Elle repose sur des critères étiologiques, anatomopathologiques, physiopathologiques et surtout cliniques.

La **première partie** de notre classification se rapporte non pas à l'athérosclérose, mais à l'artériosclérose en tant que notion d'ensemble. Les opinions divergent sur la question de savoir s'il est utile de conserver dans la pratique médicale le terme d'*artériosclérose*. Ainsi, Anitchkov ne juge pas nécessaire de se servir de ce terme. Selon lui, il est un obstacle dans la différenciation des diverses formes d'atteintes des artères. On s'en sert encore souvent au lieu du terme d'« athérosclérose », ce qui obscurcit l'interprétation du caractère des modifications vasculaires dans les cas correspondants. Pourtant, il est des partisans de la conservation du terme d'« artériosclérose ». Ainsi, en 1960, un auteur allemand, Schettler, publiait une importante monographie *Arteriosclerose* dans laquelle il décrit principalement l'athérosclérose des artères. Il n'est pas rare qu'on se serve de ce terme par complaisance pour les vieilles notions régnant à ce sujet, et cela est à regarder comme une erreur. Mais il existe aussi une tendance à conserver ce terme pour désigner tout le groupe de scléroses artérielles et il est difficile de se prononcer contre cet usage d'un mot qui s'est si fortement implanté dans la pratique médicale. En effet, il existe des altérations communes aux diverses formes d'atteintes des artères, et elles consistent précisément dans l'induration, l'épais-

sissement fibreux des parois artérielles. Ces modifications scléreuse-sont le résultat final de processus primaires les plus divers se déroulant dans les vaisseaux, à commencer par le dépôt de lipides, de protides, de calcium pour finir par des inflammations infectieuses, allergiques, toxiques des artères, ainsi que l'involution due à l'âge et l'atrophie des éléments tissulaires des parois vasculaires avec prolifération des fibres collagènes (c'est-à-dire le développement d'une sclérose « sénile »).

Signalons que certains auteurs américains se servent même du terme d'« athéro-artériosclérose », soulignant par là que l'athérosclérose n'est qu'une des variantes de l'artériosclérose ou seulement l'une des composantes dans le développement de cette dernière. A notre point de vue, il convient de comprendre sous le terme d'« artériosclérose » une notion d'ensemble et non une unité nosologique. Il vaut mieux chercher à diagnostiquer les formes concrètes de l'artériosclérose et, en particulier, l'athérosclérose comme le processus le plus fréquent et le plus grave, laissant loin derrière lui les autres formes d'artériosclérose. Ainsi, la première partie de cette classification représente les formes de l'artériosclérose.

1) l'athérosclérose (type Marchand-Anitchkov) ;
2) la calcinose artérielle (type Mönckeberg) ;
3) l'artériolosclérose (hyalinose des artérioles, artériolonécrose) ;
4) les indurations artérielles dues à l'âge ;
5) les artérites chroniques (infectieuses, allergiques) ayant la sclérose pour issue.

1. L'*athérosclérose* est un processus pathologique ayant pour base la lipoïdose (dépôt de lipides, principalement de cholestérol, dans l'intima des artères de type élastique) avec formaton ultérieure de foyers de plaques conjonctives indurées (nous en reparlerons en détail dans la suite).

2. La *calcinose artérielle* (type Mönckeberg) est caractérisée par le dépôt primaire de calcium dans la media des petites et moyennes artères de type musculeux, principalement des membres ; on suppose que la lipoïdose ne joue aucun rôle dans la genèse de cette forme. Il faut distinguer celle-ci de la calcinose secondaire, manifestation tardive de l'athérosclérose; des dépôts calciques de ce genre se produisent sur un terrain de lipoïdose, de formation de plaques athéroscléreuses et, par conséquent, ont une autre localisation, ils se forment notamment dans les grosses artères de type élastique.

La calcinose primaire est notée à un faible degré dans presque toutes les autopsies de personnes de plus de 50 ans, et même quelquefois chez les jeunes. En tant que maladie, on la rencontre rarement; ainsi, il y a un abîme entre les données anatomopathologiques et cliniques. Le plus souvent, la calcinose primaire est observée dans les artères du bassin et des cuisses, plus rarement dans celles des jambes et des pieds; les artères des membres supérieurs en sont plus rarement atteintes, de même que les artères viscérales (à l'exception de celles

de l'utérus, des ovaires et de la thyroïde que la calcinose frappe assez souvent dans la période d'involution).

Le dépôt calcaire dans les parois artérielles est considéré depuis longtemps comme un des signes caractéristiques de l'artériosclérose. Le calcium qui s'y dépose a une composition qui se rapproche de celle du tissu osseux : les masses calcaires sont constituées pour une part essentielle de phosphates (jusqu'à 90 %) et de carbonates (jusqu'à 10 %).

Ordinairement, le dépôt calcaire se produit au centre de la tunique musculeuse, au niveau de la ramification des *vasa vasorum*. Le calcium est apparemment apporté dans le courant sanguin par ces artérioles de la paroi vasculaire. On ne sait pas encore si des altérations de la tunique musculeuse précèdent ces dépôts calcaires. Alors que certains auteurs estiment que le calcium se dépose dans une media déjà lésée, d'autres indiquent qu'il n'y a pas ordinairement d'altérations préalables. Il est possible que la calcinose ait pour cause des modifications physico-chimiques de certaines structures de la paroi vasculaire. On souligne que la substance de base de cette dernière a une certaine analogie avec la substance interstitielle du cartilage. On sait qu'avec l'âge ou dans certains états pathologiques déterminés, cette substance du cartilage acquiert la propriété d'absorber l'excès de sels calcaires.

La *calcinose primaire* des vaisseaux est parfois une maladie qui apparaît à un âge assez jeune. Tout d'abord, le calcium se dépose dans la substance interstitielle auprès des fibres élastiques, puis à leur surface. A mesure que le calcium se dépose, ses grains s'agglomèrent en une masse compacte dont les plaques écartent les éléments musculaires de la media qui progressivement s'atrophient. La structure de la paroi artérielle s'en trouve fortement perturbée. Ordinairement, dans la calcinose l'intima n'est pas altérée.

On sait fort bien qu'un rôle important revient au système endocrinien (aux parathyroïdes) dans le métabolisme calcaire. La calcinose des vaisseaux est quelquefois une manifestation particulière de la calcinose générale qui frappe un grand nombre d'organes et tissus. Dans de tels cas, elle est liée à certains troubles de la régulation du métabolisme calcaire (par exemple en cas d'hypertrophie des parathyroïdes). Expérimentalement, on arrive à créer la calcinose de la tunique musculeuse des vaisseaux en faisant absorber aux animaux une grande quantité de calcium et de vitamine D avec leur nourriture, surtout si ce procédé est combiné à la néphrectomie.

Récemment, Selye a fait une analyse très intéressante des causes de la calcinose dans ses travaux expérimentaux (voir son livre *Calciphylaxis*, 1962).

La *calcinose secondaire* est un dépôt calcaire dans l'intima au cours de l'athérosclérose. C'est un phénomène fréquent qui caractérise un stade avancé de l'athérosclérose. La chaux se dépose tant dans les plaques, foyers et particulièrement ulcères athéromateux que

dans leur voisinage. Comme le montre une étude microscopique, les grains calcaires s'accumulent d'abord au sein des masses lipidiques et dans le tissu conjonctif. Le calcaire forme des plaques dures jaunâtres soit isolées, soit confluentes sur un espace plus ou moins étendu. La calcinose secondaire se combine à la lipoïdose.

Les causes du dépôt calcaire dans les plaques athéromateuses restent encore obscures.

3. L'*artériolosclérose* frappe les artérioles de certains viscères, surtout les reins, le pancréas, la rate et aussi le cerveau ; elle est l'issue de deux états pathologiques étroitement apparentés : l'hyalinose des artérioles et l'artériolonécrose. On la rencontre comme manifestation du stade avancé des états hypertensifs (voir tome premier).

4. Les *indurations des artères dues à l'âge* consistent en un épaississement plus ou moins régulier des parois des artères avec dilatation de leur lumière. A mesure que l'organisme vieillit, la dilatation des artères devient de plus en plus accentuée (« ectasie vasculaire des vieillards ») et l'épaississement des parois fait place peu à peu à leur réduction. Cela est particulièrement net pour les vaisseaux de la grande circulation. Ainsi, tandis que dans la jeunesse la lumière de l'artère pulmonaire au-dessus des valvules est un peu plus large que la lumière de l'aorte au même niveau, à l'âge de 50 ans l'aorte devient plus large que l'artère pulmonaire (Faber, 1912).

La réduction de l'épaisseur de la paroi artérielle est liée à la diminution des propriétés élastiques des artères. En dépend aussi une autre particularité des artères dans la vieillesse, leur allongement, qui donne aux vaisseaux leur aspect sinueux. Les artères périphériques allongées et sinueuses ont cet aspect bien connu des cliniciens qui les examinent et les palpent. Mais les gros vaisseaux artériels, entre autres l'aorte, subissent les mêmes altérations.

Avec l'âge, on découvre des changements caractéristiques dans la structure des parois artérielles. Ils concernent dans une plus grande mesure l'intima : des fibres se détachent de la membrane élastique interne. Peu à peu, ces fibres constituent une couche à l'intérieur de la première. Il se forme ainsi comme deux membranes élastiques. Entre elles apparaissent des fibres musculaires, probablement des fibres détachées de la media. C'est ainsi que se constitue la tunique musculo-élastique. Ultérieurement des fibres élastiques se forment aussi à partir de la membrane interne de la tunique élastique (membrane limite interne), ce qui crée une couche élastique hyperplastique. Il est possible que la substance interstitielle de la paroi vasculaire, dans laquelle se forment les fibrilles (Hueck, 1920), participe également à la formation des éléments élastiques ; ces fibrilles sont constituées de cellules de la couche cambiale, située sous le recouvrement endothélial de l'intima (Chtchelkounov, 1937).

Le degré et le caractère des altérations dues à l'âge varient dans les diverses parties des vaisseaux. C'est à la ramification des artères et dans leurs régions centrales que ces lésions apparaissent le plus tôt et qu'elles sont les plus prononcées alors qu'elles vont s'atténuant à la périphérie.

Dans la media, avec l'âge se produisent aussi des modifications quoique de moindre importance ; le nombre des fibres collagènes augmente, ce qui est précédé d'une prolifération des fibrilles argyrophiles du précollagène à partir desquelles se forment les fibres conjonctives. On observe parallèlement une légère atrophie des éléments musculaires. Cette fibrose de la media, due à l'âge, est surtout accusée dans les parties centrales, plus grosses, des artères.

Ce qui caractérise les modifications vasculaires de la sénescence, c'est sans doute l'accumulation dans les parois des vaisseaux de substance interstitielle mucoïde (Soloviov, 1924).

Selon Feringer (1953), la transformation des parois vasculaires avec l'âge concerne les trois tuniques de l'artère. Dès l'âge de 10 ans, la tunique musculo-élastique modifie peu à peu sa structure par suite du développement de fibres élastiques grossières et de fibres des précollagènes, et, vers 50-60 ans, toute l'intima (des coronaires) se compose d'une couche élastique fortement hyperplastique et d'une étroite tunique de tissu conjonctif. Ces altérations apparaissent d'abord dans les régions proximales des troncs principaux et avec l'âge se propagent en direction distale.

La plupart des pathologistes ne reconnaissent comme modifications de la sénescence ni les dépôts lipidiques, ni la formation de plaques athéromateuses, ni la calcinose ou la thrombose ; de cette façon, seuls les processus hyperplastiques sont regardés comme l'effet de l'âge. Plus loin, nous discuterons spécialement la question de savoir à quel point ces modifications hyperplastiques séniles dans la paroi des artères peuvent être considérées comme facteur prédisposant au développement de l'athérosclérose.

5. Les *altérations scléreuses* des artères, résultats d'artérites, c'est-à-dire d'*atteintes inflammatoires* et *allergiques* des parois vasculaires (dans les endartérites, les péri-artérites, les vascularites diffuses d'étiologie diverse), se distinguent assez nettement de l'athérosclérose, aussi bien du point de vue de l'anatomie pathologique que de celui de l'étiologie et du tableau clinique.

La deuxième partie de la classification de l'athérosclérose est consacrée aux particularités de l'origine de cette maladie. On reconnaît dans la genèse de l'athérosclérose pour chaque cas concret certains facteurs déterminés dont il importe d'apprécier le rôle prédominant tant pour comprendre l'évolution de la maladie que pour élaborer les mesures curatives et prophylactiques nécessaires. On peut distinguer des formes d'athérosclérose où les *perturbations hémodynamiques* ont le plus d'importance et des formes où ce sont les *atteintes métaboliques* ; on peut parler en outre de forme mixte

dans les cas où les facteurs hémodynamiques et métaboliques sont représentés sans qu'on sache lesquels prédominent.

Parmi les facteurs hémodynamiques, la maladie *hypertensive* joue un rôle tout spécial ; elle contribue non seulement à un développement plus précoce et plus intense de l'athérosclérose mais aussi à une répartition plus régulière de la lipoïdose dans les parois vasculaires.

Les *angiospasmes* fréquents et prolongés favorisent la formation de lésions athéroscléreuses locales et régionales. Il se peut que d'autres formes de névroses vasculaires accompagnées d'instabilité du tonus vasculaire et de la tension artérielle aient un rôle identique.

Parmi les facteurs métaboliques, les troubles *constitutionnels héréditaires* du métabolisme cholestérolique ont une importance particulière. Une autre forme, principalement *alimentaire*, est causée par la consommation prolongée et excessive de lipides (bien que ce facteur seul, sans troubles métaboliques, ne conduise probablement pas au développement de la maladie).

Ensuite, une place à part revient à l'athérosclérose combinée à d'autres *maladies du métabolisme* telles que l'obésité, la goutte, la lithiase biliaire. Il est possible que le développement de l'athérosclérose ne soit pas la conséquence directe de ces affections (en particulier, en raison de l'hypercholestérolémie qui les accompagne), mais un phénomène parallèle ayant les mêmes causes qu'elles. Aux *formes endocriniennes* se rattache l'athérosclérose survenant en cas d'hypofonction de la thyroïde et des glandes génitales (bien sûr il ne s'agit pas ici d'étiologie endocrinienne de l'athérosclérose en général, mais seulement du rôle important de ce facteur pour sa genèse). La deuxième partie de la classification représente donc les formes suivantes d'athérosclérose :

A. Hémodynamiques :
   a) dans la maladie hypertensive :
   b) dans les angiospasmes ;
   c) dans les autres troubles vaso-moteurs.

B. Métaboliques :
   a) dans les troubles constitutionnels héréditaires du métabolisme lipidique (y compris la diathèse cholestérolique) ;
   b) dans les alimentations défectueuses ;
   c) dans les endocrinopathies (diabète sucré, hypothyroïdie, insuffisance des glandes génitales).

C. Mixtes.

La **troisième partie** de la classification traduit la localisation du processus.

Pour les médecins, la plus fréquente et la plus importante c'est la localisation cardiaque : l'*athérosclérose des coronaires.*

L'aorte et ses branches importantes, d'après les données des autopsies, sont la localisation typique de la maladie, mais en clinique on n'en tient pas suffisamment compte.

La *forme cérébrale* ou *athérosclérose des artères cérébrales* exige un diagnostic plus parfait, car celui-ci repose encore soit sur la méthode de l'exclusion, soit sur l'intuition, soit sur des manifestations tardives.

La *forme rénale* ou *athérosclérose des artères rénales* principales est mieux connue depuis ces dernières années, en raison de l'étude des formes néphrogènes de l'hypertension.

La *forme mésentérique* ou *athérosclérose des artères mésentériques* est une partie insuffisamment étudiée de la pathologie interne, pourtant, elle est d'une grande importance pratique.

L'*athérosclérose des artères périphériques* (artères des membres) est souvent confondue de nos jours avec d'autres angiopathies, particulièrement avec la calcinose type Mönckeberg et l'endartérite oblitérante ; aussi convient-il de l'isoler.

L'*athérosclérose de l'artère pulmonaire* occupe une place à part ; c'est un processus qui dans une très faible mesure dépend des facteurs métaboliques généraux, il est lié surtout à des troubles hémodynamiques locaux et n'a pas tendance à s'associer à d'autres localisations de l'athérosclérose.

Les autres localisations de l'athérosclérose se combinent très fréquemment. C'est le plus souvent l'atteinte simultanée des coronaires, de l'aorte et des vaisseaux cérébraux que l'on rencontre. Mais il n'est pas rare, pourtant, de voir des localisations isolées. Il arrive que les plaques athéroscléreuses attaquent seulement une partie déterminée du système artériel, une seule de ses ramifications par exemple. Il est encore très difficile de diagnostiquer cliniquement le degré d'extension et d'intensité de l'athérosclérose d'après les diverses zones vasculaires ; c'est pourquoi les termes d'athérosclérose « étendue », « modérée », « faiblement prononcée » ou « insignifiante » dont se servent souvent les médecins ont un caractère très approximatif et schématique. On sait que parfois un infarctus du myocarde avec issue mortelle peut frapper une personne chez laquelle à l'autopsie on ne découvre pas dans les artères d'athérosclérose prononcée, si ce n'est dans telle partie de l'une des grosses artères coronaires ou de ses branches, les autres parties restant intactes. Par conséquent, ce qui importe ce n'est pas tant l'extension du processus que sa topographie (son intensité à l'endroit atteint).

La **quatrième partie** de la classification éclaire de notre point de vue les questions les plus importantes de la clinique, à savoir l'appréciation : 1) du stade du processus pathologique et 2) du degré ou du caractère de l'atteinte des organes vascularisés par des artères athéroscléroseés. On peut réunir les deux questions, car le stade de développement de l'athérosclérose nous intéresse, nous cliniciens, précisément du point de vue du préjudice causé à la circulation et des troubles consécutifs de fonction et de structure que subissent certains organes. Bien sûr, le clinicien doit se faire une idée de la

dynamique des altérations vasculaires mêmes dans l'athérosclérose. Nous devons avoir à l'esprit la succession de ces altérations : phase d'hyperplasie de la tunique élastique du vaisseau, phase d'infiltration graisseuse de la paroi vasculaire, phase d'altérations prolifératives réactionnelles, phase de fibrose et de calcinose secondaires. Mais il n'est guère possible en clinique de distinguer ces phases de la morphogenèse de l'athérosclérose vasculaire.

Nous discernons dans l'évolution des athéroscléroses de localisations diverses les périodes et les stades suivants.

1. La *période initiale* que l'on peut appeler *préclinique*. Il n'y a pas encore à cette période d'altérations accessibles aux méthodes diagnostiques modernes dans les organes intéressés, mais déjà apparaissent des symptômes annonciateurs des troubles généraux qui sont à la base de la maladie. Ce sont, d'une part, des troubles neurovasculaires s'exprimant par une tendance aux spasmes généraux ou régionaux ou aux contractions toniques des vaisseaux, ainsi qu'une série d'autres symptômes reflétant des troubles nerveux (neurovasculaires).

D'autre part, on peut remarquer à cette période des troubles dans la composition des lipides et lipoprotéines du sang, et notamment une hypercholestérolémie, une modification dans le rapport des taux du cholestérol et des phospholipides et dans la composition des lipoprotéines (augmentation du taux de la fraction sanguine des β-lipoprotéines ou des molécules lipidoprotidiques géantes, groupe Sf 10 à 20 de Gofman). Toutes ces modifications ne signifient certes pas que l'athérosclérose existe déjà, mais elles indiquent que les conditions de son développement sont apparues dans l'organisme. Nul doute que ces troubles peuvent disparaître sans aboutir à des altérations athéroscléreuses. Il y a des raisons de supposer qu'ils durent longtemps tantôt se renforçant, tantôt s'atténuant. Par la suite, lors de troubles prolongés et intenses, se développent dans les parois artérielles des altérations morphologiques comme l'hyperplasie de la tunique élastique et son infiltration graisseuse. Peu à peu, les altérations scléreuses des vaisseaux progressent sans causer, pour un temps, de préjudice à l'irrigation des organes et des tissus, donc en restant dissimulées aux yeux du clinicien.

On distingue, dans cette période initiale, un état de *présclérose* où il n'y a pas encore d'altérations athéroscléreuses et où n'existent, comme nous l'avons dit, que les conditions de leur genèse, et un état d'*athérosclérose latente* où il y a déjà athérosclérose des artères, mais sans troubles notables de la structure et du fonctionnement des organes irrigués par elles. Le passage de l'état de « présclérose » à celui d'« athérosclérose latente », asymptomatique, est pour l'instant impossible à discerner.

Le dépistage de la période de début de l'athérosclérose est d'une importance de principe pour l'élaboration de nouveaux moyens

de diagnostic précoce et de mesures opportunes de traitement et de prophylaxie. Malgré le manque de clarté qui règne actuellement sur la période préclinique, c'est précisément ce point de la classification qui, nous semble-t-il, doit jouer un rôle important dans l'élaboration ultérieure du problème de l'athérosclérose en clinique.

2. Ensuite vient la période des *manifestations cliniques* où nous distinguons trois stades successifs d'altérations athéroscléreuses dans tels ou tels organes ou tissus : Ier stade, *ischémique* ; IIe stade, *nécrotique* (ou thrombonécrotique) et IIIe stade, *fibreux* (ou cirrhotique). Arrêtons-nous plus en détail sur chacun d'eux.

Premier stade : les organes (ou tissus) éprouvent une insuffisance circulatoire créant des troubles dystrophiques réversibles et entraînant un certain degré (généralement léger) de trouble fonctionnel desdits organes.

Deuxième stade : on observe dans les organes des altérations dégénératives et nécrotiques plus accentuées qui peuvent apparaître sous forme de petits foyers dispersés ou de zones d'atteinte étendues circonscrites. Souvent, leur développement est favorisé par la formation d'un thrombus au niveau du rétrécissement des vaisseaux athérosclérosés. La thrombose est un phénomène fréquent mais non obligatoire à ce stade. Celui-ci se manifeste par une série de symptômes cliniques suffisamment caractéristiques et qui diffèrent selon les diverses localisations de l'athérosclérose.

Troisième stade : dans les organes intéressés, le tissu cicatriciel (conjonctif) se développe par suite de modifications altératives prolongées ou fortement accusées.

Il faut garder présent à l'esprit que les limites entre ces trois stades sont de caractère assez conventionnel et souvent peu marqué. Entre eux il y a, évidemment, des transitions. Pour illustrer l'aspect clinique de la classification en stades, il est utile de produire ici quelques exemples relatifs à certaines localisations.

A. Athérosclérose coronarienne

Le *premier stade*, *ischémique*, s'accompagne de troubles dystrophiques plus ou moins prononcés du myocarde. Quelquefois, ce stade se déroule sans symptômes nets. Mais dans de nombreux cas, il peut être reconnu cliniquement par le syndrome de l'angine d'effort. A ce stade, on observe parfois certaines anomalies électrocardiographiques (dénivellement du segment *ST*, surtout après l'effort) ; on constate une légère diminution de la capacité de travail, ainsi qu'une tendance à la dyspnée (insuffisance myocardique du Ier degré).

Le *deuxième stade*, *nécrotique*, se manifeste par divers aspects clinico-anatomiques parmi lesquels on peut distinguer :

a) les petits foyers de dégénérescence et de nécrose du myocarde, apparaissant souvent dans l'athérosclérose sténosante des coronaires ;

b) l'infarctus aigu du myocarde (avec ou sans thrombose d'une coronaire) de localisation correspondante ;

c) l'infarctus du myocarde récidivant ou de long cours.

Ces variétés ont toutes en commun la formation d'altérations dégénératives et nécrotiques récentes d'étendue diverse du muscle cardiaque. On comprend qu'entre les petits foyers d'altérations et les larges secteurs d'infarctus il y ait des transitions, mais que s'ils se distinguent du point de vue de la symptomatique et du pronostic, ils ne s'en rapportent pas moins au même stade de l'athérosclérose des coronaires (le deuxième). La présence ou l'absence de thrombose vasculaire a, évidemment, une grande importance, mais n'est pas décisive dans le développement du processus pathologique. Il ne fait pas de doute que la thrombose des coronaires se développe aussi au cours d'autres affections (de la maladie hypertensive par exemple) et qu'elle n'est donc pas spécifique de l'athérosclérose, quoiqu'elle se rencontre très souvent précisément dans cette maladie.

Le tableau clinique à ce stade de la maladie est caractérisé par toute une série de vives manifestations. D'importantes données sont fournies par l'examen électrocardiographique : déviations du segment *ST*, altérations des ondes *T* et *Q*, chute du voltage de l'onde *R* ; la dynamique active de l'électrocardiogramme est typique.

Le *troisième stade*, *fibreux*, de l'athérosclérose des coronaires correspond à l'état que les anatomopathologistes et les cliniciens désignent ordinairement par le terme de cardiosclérose athéroscléreuse. Le développement du tissu cicatriciel peut être soit plus étendu, soit en foyers. Les secteurs cicatriciels massifs circonscrits peuvent provoquer une proéminence de la paroi cardiaque sous forme d'anévrisme. Le tableau clinique de cet état se compose de symptômes tels que le pseudo-asthme cardiaque, la fibrillation auriculaire, diverses formes de blocs, une insuffisance de la contractilité du cœur de Ier, IIe et IIIe degré avec signes de stase dans la grande et la petite circulation, qui, à la différence du stade thrombonécrotique, sont d'un caractère stable, irréversible et progressif. L'électrocardiogramme montre une diminution constante du voltage des ondes et d'autres anomalies.

Le passage du Ier stade au IIIe se produit, en règle générale, par l'intermédiaire du IIe, mais pas toujours par un infarctus du myocarde aigu ou chronique. D'autres altérations aussi se rattachent au IIe stade de l'athérosclérose des coronaires (les nécroses en petits foyers par exemple) ; elles peuvent marquer la transition entre le Ier et le IIIe stade. Dans certains cas, l'ischémie par elle-même, sans processus nécrotiques, peut entraîner une sclérose plus ou moins grave du muscle cardiaque.

La difficulté essentielle quand on se sert de ladite classification de l'athérosclérose des coronaires réside dans le fait indéniable que les phénomènes thrombonécrotiques se développent souvent secondairement dans un contexte de cardiosclérose ancienne, résultant de thromboses et nécroses du myocarde. Dans de tels cas, le processus athéroscléreux dont le cœur est le siège doit être rapporté au IIIe stade et, cependant, on peut voir apparaître de nouveau des altérations qui, d'après la classification, pourraient appartenir au IIe stade. En fait, cette relation des phénomènes est parfaitement compréhensible et ne contredit pas la loi générale d'évolution de la maladie par stades. Le rythme de développement de l'athérosclérose dans les diverses parties du système coronarien est variable. Ainsi, si dans un cas déterminé les altérations athéroscléreuses survenant sur le territoire d'une artère coronaire (la gauche par exemple) passent au cours de leur évolution par ces trois stades pour s'achever par la formation de cicatrices du myocarde, il peut arriver, ultérieurement, que sur le territoire de l'autre artère coronaire (la droite) apparaissent des thromboses fraîches et de gros ou petits foyers de nécrose du myocarde, c'est-à-dire des phénomènes typiques du IIe stade. Les mêmes corrélations peuvent s'observer partiellement lors de l'atteinte successive des branches d'une même artère coronaire, ce qui complique évidemment la reconnaissance du stade des altérations cardiaques et la rend parfois presque impossible. Mais dans de nombreux cas, la différenciation peut être faite aisément.

Pratiquement, les altérations thrombonécrotiques réitérées se développant sur un terrain cardioscléreux doivent être rapportées au IIIe stade. Si on leur découvre une localisation nouvelle, les altérations scléreuses anciennes d'une partie du myocarde doivent évidemment être rapportées au IIIe stade et les nouvelles modifications altératives d'une autre partie, indemne jusque-là, au IIe stade, mais une telle appréciation est pratiquement à peu près irréalisable.

B. Athérosclérose des artères rénales principales

Le *premier stade*, *stade ischémique*, se caractérise par la diminution du débit sanguin des reins, les autres fonctions rénales restant normales. L'ischémie rénale a pour conséquence l'hypertension artérielle.

Le *deuxième stade* se traduit par une série de symptômes de thrombose rénale avec altérations nécrotiques du parenchyme.

Le *troisième stade* présente un tableau de néphrocirrhose athéroscléreuse ; à ce stade, on voit apparaître peu à peu des signes d'insuffisance rénale et des altérations urinaires dues à l'« apoplexie » et à la sclérose de certains glomérules.

C. Athérosclérose des artères des membres

Le *premier stade* s'accompagne de douleurs du type claudication intermittente, ainsi que d'autres signes d'insuffisance d'irrigation sanguine des membres : affaiblissement de l'onde pulsatoire dans les artères périphériques, pâleur et refroidissement, engourdissement et faiblesse fonctionnelle des membres. A la différence de l'endartérite, ces modifications surviennent sans réactions infectieuses, inflammatoires ou allergiques.

Le *deuxième stade* présente le tableau d'une thrombose des artères et d'une nécrose des tissus vascularisés, généralement des régions périphériques : peau, muscles, doigts, pieds, mains.

Le *troisième stade* se caractérise par la sclérose et l'atrophie des tissus dans les zones voisines des nécroses.

Les exemples cités montrent que la continuité du processus pathologique prévue par la classification de l'athérosclérose se maintient pour ses diverses localisations principales, bien que l'expression des stades varie dans les formes différentes et ne soit pas toujours nette.

Remarquons qu'en utilisant cette classification, des difficultés analogues à celles mentionnées plus haut surgissent parfois, à savoir que lors du développement simultané de l'athérosclérose dans divers territoires vasculaires, les stades des altérations peuvent différer selon les organes et appareils concernés. Ainsi, un malade atteint d'athérosclérose des coronaires du IIIe stade (cardiosclérose athéroscléreuse) peut avoir en même temps une athérosclérose des vaisseaux des membres du Ier stade (ischémique) et se plaindre seulement de faibles douleurs dans les jambes pendant la marche. De la sorte, la classification exposée caractérise non pas le processus athéroscléreux dans son ensemble mais seulement les altérations de tels ou tels organes ou tissus qui en résultent, en d'autres termes, les stades décrits ci-dessus ne peuvent donner une appréciation complète de l'évolution de l'athérosclérose en tant que maladie générale. Le schéma de l'athérosclérose selon les stades d'évolution du processus dans les organes peut être représenté de la façon suivante :

Première période (initiale, préclinique)	Troubles nerveux, vaso-moteurs et métaboliques
Deuxième période (à manifestations cliniques) :	
Premier stade (ischémique)	Rétrécissement des vaisseaux conduisant à un trouble de la nutrition et à des altérations dystrophiques dans les organes intéressés
Deuxième stade (nécrotique)	Nécroses en foyers petits ou gros, avec ou sans thromboses vasculaires
Troisième stade (fibreux)	Apparition d'altérations cicatricielles dans les organes avec atrophie du parenchyme

La **cinquième partie** de la classification caractérise l'athérosclérose d'après sa tendance à la stabilisation ou à la progression. La maladie a un cours tantôt plus rapide, tantôt plus lent avec des poussées périodiques alternant avec des périodes d'accalmie. Cette évolution ondulatoire de l'athérosclérose se remarque bien à l'étude des données anatomopathologiques, celles-ci montrent comment apparaissent les plaques de lipoïdose d'ancienneté diverse, comment de nouveaux infiltrats graisseux viennent se superposer aux vieilles plaques athéroscléreuses, comment les tableaux morphologiques qui s'observent dans les différentes parties des artères diffèrent du point de vue de l'activité du processus.

Anitchkov et Tzinzerling distinguent deux phases d'altérations athéroscléreuses « suivant la prédominance de l'apport des substances lipidiques avec dépôt ultérieur dans la paroi artérielle sur leur élimination ou, inversement, la prédominance de l'élimination sur l'apport ». Ce sont « les phases de progression (accumulation) et de régression (disparition) des lipides ». En clinique, ces phases peuvent, dans une certaine mesure, être détectées par analyses biochimiques du sang. Lors d'une observation prolongée de la concentration du cholestérol et des lipoprotéines dans le sang, on arrive à remarquer que, par moments, elle s'élève notablement. Ces périodes d'élévation du taux du cholestérol et des β-lipoprotéines dans le sang correspondent, probablement, à cette phase de progression de la lipoïdose des parois artérielles, décrite par les anatomopathologistes.

En contrôlant sur un temps assez long la cholestérolémie des malades atteints d'athérosclérose des coronaires, Ilinski (1953) est arrivé à la conclusion que les élévations périodiques de la cholestérolémie coïncidaient avec une aggravation des accidents coronariens (avec l'état pré-infarctoïde en particulier). En confrontant le taux du cholestérol sanguin et le caractère des trouvailles nécropsiques, l'auteur a établi que l'hypercholestérolémie était observée en présence de dépôts lipidiques récents dans les vaisseaux, tandis que lorsque la cholestérolémie était basse, on ne trouvait en général que d'anciennes altérations inactives. Paterson, Cornisch, Armstrong (1956) ont établi une corrélation entre l'intensité des altérations athéroscléreuses des vaisseaux et les variations de l'indice $\frac{\text{cholestérol}}{\text{phospholipides}}$. Ainsi, par recherches biochimiques on peut, dans une certaine mesure, apprécier l'activité du processus athéroscléreux, de même qu'on évalue ordinairement l'activité de certains processus infectieux d'après la vitesse de sédimentation globulaire.

Toutefois, cette distinction en deux phases du processus athéroscléreux : sa progression et sa régression, nous semble insuffisante. Il faut tenir compte aussi de ce que l'état pathologique peut avoir un caractère plus ou moins stationnaire. La plupart du temps l'a-

théroscléreux se trouve sans doute dans un certain état d'équilibre périodiquement rompu par une aggravation des phénomènes puis par leur atténuation, leur régression. De ce point de vue, il convient de distinguer :

a) une phase de progression (active) ;
b) une phase de stabilisation (non active) ;
c) une phase de régression.

Chapitre III

RÉPARTITION DE LA MALADIE (ÉPIDÉMIOLOGIE)

L'athérosclérose appartient actuellement aux maladies les plus répandues de l'humanité. La morbidité athéroscléreuse est soumise à des fluctuations importantes dépendant de facteurs biologiques (âge, sexe) et sociaux (conditions de vie, de travail, d'alimentation). On peut, jusqu'à un certain point, étudier les lois de son extension en fonction de tel ou tel facteur, ce qui justifie l'élaboration de mesures de lutte contre cette maladie sur une large échelle. Sous ce rapport, on parle conventionnellement d'*épidémiologie de l'athérosclérose*.

L'étude de la fréquence de l'athérosclérose rencontre des difficultés considérables. Elles sont particulièrement grandes pour le clinicien, parce que les critères diagnostiques de cette maladie sont très relatifs. En réalité, nous diagnostiquons l'athérosclérose à partir du moment tragique où se déclarent des troubles cardiaques ou cérébraux graves, mais il est parfaitement clair que l'athérosclérose existait chez ces personnes bien avant que surviennent ces troubles. De plus, les troubles cardiaques ou cérébraux peuvent aussi, dans une certaine mesure, dépendre d'autres facteurs pathologiques, fonctionnels ou hémodynamiques, et, dans ces cas, le dépistage de l'athérosclérose ne donne pas aux cliniciens la certitude que cette dernière joue un rôle dans leur genèse. Par conséquent, la statistique de l'athérosclérose d'après ces critères est non seulement incomplète, mais encore inadéquate.

Même l'anatomopathologiste, qui se trouve dans une position plus avantageuse, se heurte à des difficultés. Premièrement, il n'est pas facile morphologiquement d'apprécier l'importance spécifique des altérations athéroscléreuses dans le développement des maladies que l'on rattache ordinairement à l'athérosclérose (les pathologistes expliquent par exemple la thrombose coronarienne les uns par l'athérosclérose, les autres par des processus angionévrotiques ou thrombotiques). Deuxièmement, la limite entre la lipoïdose (dont les taches s'observent toute la vie) et l'athérosclérose n'est pas nette, ce qui entraîne de grands écarts entre les données statistiques des différents auteurs.

On prend souvent les plaques athéroscléreuses comme critère morphologique de l'athérosclérose. Toutefois, cette approche de la question recèle une nouvelle difficulté. Etant donné que des plaques isolées se rencontrent dès le jeune âge, il est clair que l'athérosclérose en tant que maladie ne peut être fondée sur de telles trouvailles. Pour reconnaître qu'il y a athérosclérose, il faut en général un certain degré d'intensité et d'extension des modifications. Mais en même temps, l'expérience montre qu'il suffit d'un seul petit foyer athéroscléreux (même des plaques isolées) dans certaines parties des coronaires pour que survienne un infarctus du myocarde grave et bien souvent mortel. Par conséquent, l'importance ou la gravité de l'athérosclérose en tant que maladie se caractérise non par son aspect purement quantitatif, mais principalement par sa localisation ; ce critère qualitatif a, tout au moins pour la clinique, une importance décisive.

Ce que nous venons de dire permet de comprendre combien il est difficile d'obtenir sur l'athérosclérose des données statistiques à des fins « épidémiologiques ». Deux procédés nous semblent plus ou moins répondre de façon adéquate à cette tâche: le premier, c'est l'obtention de données nécropsiques selon un système unique avec critères uniformes d'appréciation des modifications morphologiques et cela d'après tout le matériel d'autopsies de certains centres importants (le mieux est, pour ce travail, de s'en tenir aux indications élaborées à Moscou à la Session du Comité des experts de l'O.M.S., 1962) ; le deuxième, ce sont les recherches statistiques cliniques ou clinico-anatomiques pour une manifestation typique de l'athérosclérose (ou de deux ou trois de ces formes) bien prononcée et, par conséquent, assez nettement diagnosticable, l'infarctus du myocarde par exemple (ce procédé est ordinairement utilisé dans les ouvrages américains sur l'épidémiologie de l'athérosclérose). A des fins spéciales, on tient compte complémentairement des données biochimiques, électrocardiographiques, radiologiques, etc.

Rôle de l'âge et du sexe

Avec l'âge, l'athérosclérose devient si fréquente que l'on considère souvent cette maladie comme le lot des personnes âgées. Hélas, la réalité est tout autre : l'athérosclérose se rencontre et, probablement, elle commence à se développer dès la jeunesse. Ainsi, selon les données de Anitchkov (1947), « si, laissant de côté les taches lipoïdiques, on tient compte seulement de l'apparition de plaques conjonctives sur l'intima, le début des modifications athéroscléreuses des artères est à rattacher à la deuxième décennie de l'existence ». Avec l'âge, la fréquence de ces altérations augmente, surtout dans la cinquième et la sixième décennie. A en juger d'après les données nécropsiques globales de onze grandes villes européennes et américaines, des formes nettement accusées

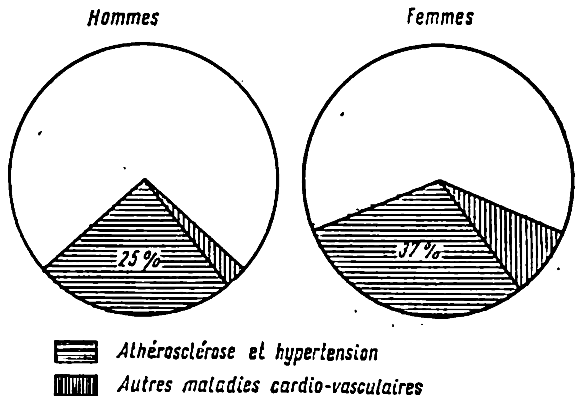


Fig. 1. Fréquence des maladies cardio-vasculaires parmi l'ensemble des causes de décès

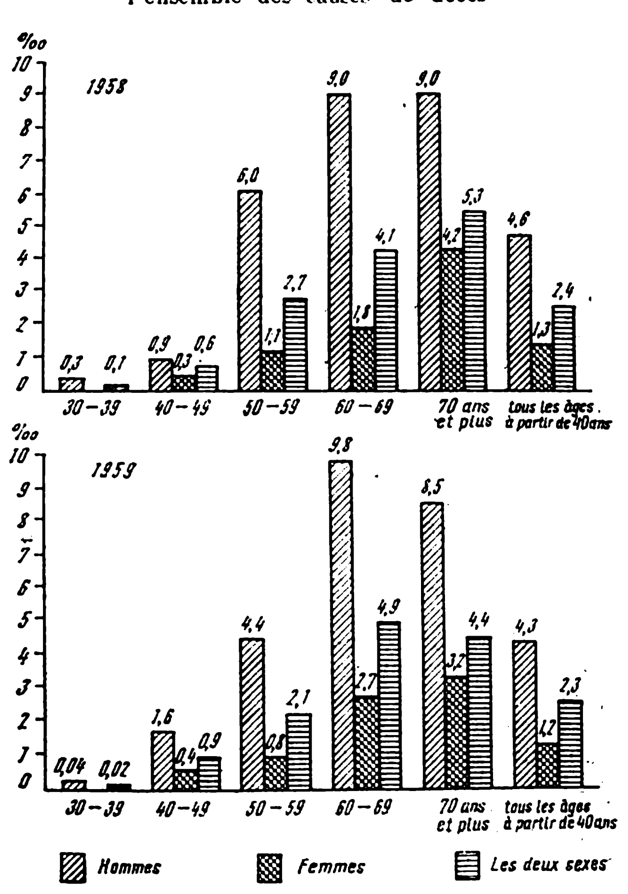


Fig. 2. Fréquence de l'infarctus du myocarde dans un des arrondissements de Moscou d'après le sexe et l'âge (pour 1 000 habitants)

d'athérosclérose se rencontrent, à un âge de plus de 40 ans, dans 21,7-36,8 % (25 % en moyenne) des cas de toutes les autopsies (mais 5-10 % des personnes de 70-80 ans ne présentent pas d'athérosclérose bien que l'on découvre chez elles les altérations artérielles de la sénescence). Selon les données de McHill, pathologiste américain, on observe dès l'âge de 16 ans un développement intense de l'athérosclérose. D'après les données préliminaires obtenues au Centre d'études de l'athérosclérose de l'Institut de Thérapeutique et recueillies suivant les critères morphologiques de l'O.M.S., les matériaux se répartissent par tranches d'âge comme l'indique le *Tableau 1* constitué par Vikhert. Ainsi, cette maladie est l'apanage non seulement d'un âge avancé, mais aussi bien souvent des jeunes et ce parfois même sous une forme assez accusée.

Les données de l'Institut de Thérapeutique montrent que, au sein du groupe des maladies cardio-vasculaires, l'athérosclérose et la maladie hypertensive sont cause de décès pour 85 % des hommes et 76 % des femmes (fig. 1). Les morts par infarctus du myocarde représentent en moyenne 5,9 % de tous les autopsiés de 20 à 80 ans et plus ; ce taux est de 2 % de 20 à 39 ans, de 24,7 % de 50 à 59 ans et de 38,4 % de 60 à 69 ans.

Ainsi, nous sommes actuellement témoins d'une certaine augmentation de la fréquence de l'athérosclérose dans le groupe des jeunes en comparaison de ce qu'elle était il y a 30 ans (certes, les critères d'appréciation de l'athérosclérose pouvaient ne pas être absolument identiques).

Les observations cliniques et clinico-anatomiques qui pourraient caractériser l'importance de l'âge dans la genèse de l'athérosclérose s'appuient, comme nous l'avons dit, sur des matériaux concernant des unités nosologiques déterminées de nature athéroscléreuse. Pour nous autres, médecins, le mieux est d'en juger d'après l'âge des malades atteints d'infarctus du myocarde (comme syndrome nettement prononcé). Selon les données de Loukomski et Taréev exposées au XIVe Congrès des médecins soviétiques de 1956, 3 % des cas d'infarctus du myocarde concernent des personnes relativement jeunes, de moins de 40 ans, 72,4 % (associé à l'hypertension) et 60 % (sans hypertension) se rapportent à la tranche d'âge de 50 à 69 ans.

Nos collaborateurs Kalinina et Bogoslovski (1963) ont étudié les incidences d'infarctus du myocarde dans un des arrondissements de Moscou, soit 919 cas en 2 ans (1958-1959), et ont obtenu en ce qui concerne l'âge et le sexe le tableau représenté fig. 2. Les indices généraux des 2 années coïncidaient ; ils étaient égaux à 4,6 et 4,3 pour 1 000 habitants ; dans cet aperçu statistique, les jeunes groupes d'âge ne figurent pas étant donné le nombre restreint de malades. La relativité des données obtenues est évidente ; elles dessinent la courbe d'âge non pas de l'athérosclérose, mais de l'une de ses manifestations les plus graves et dont la pathogénie est des

Degré d'expression de l'athérosclérose de l'aorte chez les hommes en fonction de l'âge (d'après les données du Centre d'études d'épidémiologie et de pathologie de l'athérosclérose)

Age en années	Nombre total d'observations	Surface totale des altérations athéroscléreuses															
		$\leqslant$ 5 %				entre 5 % et 1/3				entre 1/3 et 2/3				> 2/3			
		Nombre d'observations	avec complications			Nombre d'observations	avec complications			Nombre d'observations	avec complications			Nombre d'observations	avec complications		
			Ier degré	IIe degré	IIIe degré		Ier degré	IIe degré	IIIe degré		Ier degré	IIe degré	IIIe degré		Ier degré	IIe degré	IIIe degré
10-19	35	11				23				1							
20-29	106	8				71				24				4	1		
30-39	140	4				89				39				8	1		
40-49	125	1				49				58				17	1	1	
50-59	212	4				61				85	4			62	10	5	6
60-69	209					22				59	6			128	38	15	10
70 et plus	138					9				39	3	1		90	26	19	12

Note. Ont été considérés comme complications : athérome ulcéreux, hémorragies, thromboses ; comme complications du Ier degré, celles dont la surface représente 6-10 % (de la surface de l'aorte) ; du IIe degré, celles dont la surface occupe entre 10 et 20 % ; du IIIe degré, celles dont la surface est supérieure à 20 %.

plus compliquées, l'infarctus du myocarde. Quand on compare les indications d'âge d'après les résultats d'autopsies relatifs à l'athérosclérose et à l'infarctus du myocarde, on voit que l'infarctus ne constitue qu'une petite partie de l'athérosclérose qui, malgré sa très grande importance clinique, n'en est pas moins tout à fait impropre au point de vue statistique pour juger de l'épidémiologie de la maladie.

Dans toutes les tranches d'âge les indices les plus élevés de morbidité athéroscléreuse prédominent nettement parmi les hommes (fig. 3).

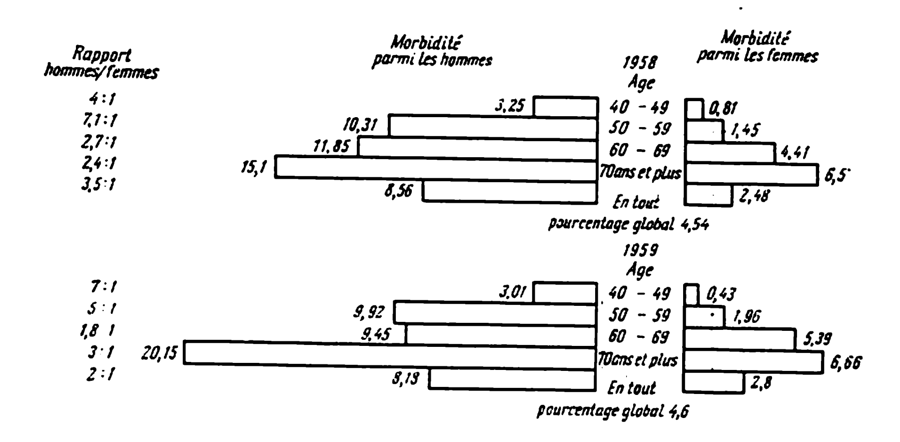


Fig. 3. Incidence de l'infarctus du myocarde (y compris la mort subite par insuffisance coronarienne aiguë) chez 1 000 habitants de plus de 40 ans suivant les tranches d'âge et le sexe

Parmi les malades atteints d'infarctus du myocarde, la proportion d'hommes et de femmes dans les tranches d'âge de 40-49 ans et 50-59 ans en corrélation avec la composition de la population d'après le sexe dans l'arrondissement considéré correspondait en 1958 à 4 : 1 et 7 : 1 ; en 1959, respectivement à 7 : 1 et 5 : 1 ; au total, elle était de 3,5 : 1 en 1958 et 2,9 : 1 en 1959.

Les hommes sont donc 3 à 4 fois (et parfois davantage) plus souvent malades que les femmes. Ils sont par conséquent fort prédisposés à l'athérosclérose et ce fait n'est pas d'une mince importance pour l'étiologie de la maladie. Au demeurant, ce fait biologique (différence de sexe) exige des correctifs du point de vue de l'influence du milieu, et notamment activité professionnelle, conditions de tension nerveuse, d'alimentation, etc., ce dont nous parlerons plus loin.

Fréquence de l'athérosclérose dans différents pays

White, savant américain des plus réputés et l'un des initiateurs de l'étude de l'épidémiologie de l'athérosclérose, ainsi que d'autres maladies cardio-vasculaires, estime que les affections du cœur constituent un problème d'importance mondiale (*heart disease is a world problem*) et souligne l'importance de l'analyse comparée de leur extension dans différents pays afin d'élucider le rôle de facteurs tels que le climat, les conditions de vie, l'alimentation, etc., dans la genèse de cette maladie.

Les données statistiques de nombreux savants révèlent une différence dans la fréquence de l'athérosclérose selon les pays. Appréciant ces données, il faut cependant tenir compte qu'elles ne reflètent pas toujours un tableau réel étant donné qu'elles dépendent dans une grande mesure de multiples facteurs, en particulier de la nomenclature nosologique adoptée dans le pays, du sens donné à certaines notions, du système et des principes d'enregistrement, etc.

Aux Etats-Unis, l'athérosclérose est largement répandue et est considérée comme un problème plus grave que la maladie hypertensive. En tant que cause de décès, elle occupe la première place de toutes les maladies, devançant même le cancer. Au cours des dernières cinquante années, la dynamique de la morbidité pour les maladies de masse, pour les maladies cardio-vasculaires entre autres et l'athérosclérose en particulier, a beaucoup changé aux Etats-Unis. Si, avant la Première guerre mondiale, les maladies infectieuses, surtout la tuberculose, jouaient un grand rôle, dès le début de la Deuxième guerre mondiale (c'est-à-dire avant la mise en pratique de puissants remèdes chimiothérapiques et d'antibiotiques), l'importance des maladies infectieuses en tant que cause de décès avait fortement diminué et celle des affections cardio-vasculaires encore plus grandi.

Selon les données statistiques d'une Compagnie d'assurances américaine (Schepartd et Mark, 1955), en 1927, les maladies de l'appareil cardio-vasculaire (y compris les néphropathies) constituaient 33,8 % des causes de décès, alors qu'en 1952, elles atteignaient déjà 57,1 %. La structure des affections cardio-vasculaires avait aussi notablement changé : en 1925, les cardiopathies rhumatismales (d'après les données nécropsiques) représentaient 39,5 % des cas et, en 1950, seulement 21,4 % ; en 1925, les affections coronariennes (habituellement rattachées à l'athérosclérose) constituaient 20,2 % des cas et, en 1950, 44,1 % (White, 1953).

D'après les matériaux du Département de la Santé des Etats-Unis, en 1956, sur 1 555 000 décès 843 410 étaient dus à des maladies cardio-vasculaires ; parmi elles, c'était dans 425 800 cas la sclérose des coronaires et, dans 179 110 cas, celle des vaisseaux cérébraux (White, 1959).

Les observations de Biörck (1956) offrent un intérêt. L'auteur présente des matériaux sur la structure des maladies cardio-vasculaires à Malmö pour les années 1924-1942. Au cours de cette période, les affections coronariennes, en particulier l'infarctus du myocarde, ont été observées beaucoup plus souvent, quand le nombre des autres affections cardio-vasculaires n'avait augmenté que légèrement.

Dans les pays méridionaux, l'athérosclérose, tout au moins l'athérosclérose coronarienne, est, sans conteste, moins largement répandue. Puddu (1956), analysant la structure des maladies de l'appareil circulatoire en Italie par comparaison avec les Etats-Unis, a trouvé qu'aux Etats-Unis les affections athéroscléreuses du cœur constituaient 42,6 % de toutes les maladies cardio-vasculaires (d'après les données nécropsiques), en Italie, leur fréquence n'atteignait que 6,1 %.

Dans les pays d'Afrique, l'atteinte athéroscléreuse des vaisseaux est beaucoup plus rare qu'en Europe et en Amérique (telles sont les observations de Loguinov à Addis-Abeba, 1962).

L'athérosclérose est moins répandue dans les pays asiatiques, bien qu'on y remarque ces dernières années une nette tendance à une plus grande fréquence des affections cardio-vasculaires. Ainsi, au Japon, selon les données de Kimura (1956) qui disposait des matériaux du grand hôpital universitaire de Kioushu où, en règle générale, on procède à l'autopsie de tous les décédés, la mort par atteinte des coronaires se rencontre dix foix moins souvent que dans l'Etat de Minnesota aux Etats-Unis (d'après les données de White et d'autres).

Don-Dog (1959) attire l'attention sur l'étonnante rareté de l'infarctus du myocarde en République Populaire de Mongolie, bien que l'athérosclérose s'y rencontre à l'autopsie assez souvent.

L'O.M.S. a présenté, en 1958, des données démonstratives sur l'extension de l'athérosclérose et de la maladie hypertensive (*Tableau 2*). D'après ce tableau, les atteintes athéroscléreuses du cœur sont les plus répandues aux Etats-Unis, en Australie, en Finlande, en Grande-Bretagne et au Canada, pays très proches par leur mode de vie. Dans le même temps, le plus bas degré de fréquence de ces atteintes est signalé au Japon.

Une très grande différence est observée aussi en ce qui concerne la localisation des lésions vasculaires, par exemple l'incidence de la localisation cérébrale (d'après les données nécropsiques). Si on calcule le rapport entre la fréquence des atteintes athéroscléreuses du cœur et celle des lésions vasculaires du cerveau, il est aux Etats-Unis de 3,4 et au Japon de 0,5, c'est-à-dire qu'aux U.S.A. la localisation cardiaque de l'athérosclérose dépasse de beaucoup la localisation cérébrale, tandis qu'au Japon, elle lui est inférieure ; en Italie, elle occupe une place intermédiaire (1,5).

Payet et ses collaborateurs (1961) ont étudié l'athérosclérose chez les Noirs de Dakar. Ils ont observé 200 malades en hôpital.

Tableau 2

Mortalité par affections athéroscléreuses du cœur et maladie hypertensive par 100 000 habitants dans différents pays (données de l'O.M.S., 1958)

Pays	Affections athéroscléreuses du cœur						Maladie hypertensive					
	Hommes			Femmes			Hommes			Femmes		
	35-39 ans	50-54 ans	60-64 ans	35-39 ans	50-54 ans	60-64 ans	35-39 ans	50-54 ans	60-64 ans	35-39 ans	50-54 ans	60-64 ans
Australie	32	346(6)	985	7	88(6)	358	1	99(7)	359	17	105(6)	299
Autriche	21	172(15)	581	4	45(16)	218	4	67(16)	275	7	63(17)	212
Canada	44	404(4)	1 016	7	90(5)	361	11	76(14)	272	8	74(13)	233
Danemark	14	184(13)	603	4	32(20)	246	4	40(23)	206	7	47(21)	203
Finlande	55	405(3)	1 029	9	67(10)	295	27	104(6)	409	18	119(5)	324
RFA	25	194(12)	574	11	64(12)	227	6	65(21)	310	4	56(19)	257
RDA	19	264(10)	676	6	66(11)	228	6	78(13)	344	4	65(16)	263
Hongrie	21	151(20)	439	16	80(8)	260	6	86(11)	341	9	84(10)	303
Israël	18	232(11)	758	5	85(7)	407	3	67(16)	299	9	54(20)	328
Italie	19	152(18)	460	7	57(13)	231	9	83(12)	356	6	72(14)	277
Japon	15	70(22)	187	15	47(15)	116	20	263(2)	829	13	183(2)	515
Pays-Bas	14	153(17)	476	2	30(21)	206	7	39(24)	173	5	42(23)	167
Nouvelle-Zélande	21	279(8)	848	7	74(9)	265	14	67(16)	260	15	101(8)	313
Norvège	11	182(14)	558	0	27(22)	162	8	53(22)	231	7	44(22)	211
Portugal	7	80(21)	308	5	37(19)	152	14	116(4)	421	11	86(9)	314
Suède	12	152(18)	568	5	36(18)	228	10	66(19)	232	8	79(12)	229
Suisse	14	157(16)	509	3	45(16)	252	6	76(14)	267	4	58(18)	215
Grande-Bretagne												
Angleterre	27	272(9)	774	4	51(15)	267	13	91(9)	337	11	80(11)	272
Irlande	30	392(5)	974	11	112(2)	443	14	96(8)	374	4	102(7)	415
Ecosse	47	343(7)	1 080	10	99(3)	434	13	105(5)	393	16	135(4)	370
Etats-Unis:												
Blancs	52	467(1)	1 157	9	96(4)	406	11	90(10)	297	9	71(15)	232
Noirs	61	441(2)	1 032	37	275(1)	706	77	400(1)	968	93	456(1)	1 030

Note. Les chiffres entre parenthèses indiquent le rang d'après la fréquence.

La localisation la plus fréquente chez eux s'est avérée être la sclérose des vaisseaux cérébraux, en partie celle des vaisseaux rénaux, alors que l'athérosclérose des coronaires (et celle des artères des membres) se rencontrait relativement moins souvent. Une particularité de ces observations était, en général, une évolution de la sclérose coronarienne asymptomatique au cours de la vie.

Rôle de l'alimentation

Déjà, de ce que nous venons d'exposer sur la fréquence de l'athérosclérose découle l'importance des particularités de l'alimentation dans les différents pays. Il ne fait nul doute que les pays septentrionaux (pays d'Europe et d'Amérique) se distinguent sous le rapport de l'athérosclérose des pays méridionaux (d'Asie et d'Afrique) non seulement par les conditions d'alimentation. Cependant la différence dans la nourriture est un des facteurs réels qui déterminent la différence dans l'extension de cette affection. Le rapport de Anitchkov au Congrès de pathologie géographique (1934) montrait déjà que l'athérosclérose est plus fréquente dans les pays dont la population consomme beaucoup de viande et surtout de graisse animale et, au contraire, plus rare dans les pays dont la population se nourrit principalement d'aliments végétaux. On attirait à l'époque l'attention sur le fait que les U.S.A. et la Scandinavie appartenaient au nombre des pays dont la population s'alimente dans une grande mesure de viande et de lard, l'Inde et le Japon à ceux dont la population se nourrit principalement de riz, de maïs, etc. L'exemple du Japon, pays hautement industrialisé qui se rapproche des U.S.A. par certains aspects de sa vie mais dont la population est traditionnellement végétarienne, est surtout démonstratif à ce point de vue.

Keys (1952-1957), en collaboration avec les chercheurs des pays où étaient recueillies les données, a étudié les relations entre trois indices : la teneur moyenne en graisse de la nourriture consommée par la population, le taux de la cholestérolémie et la fréquence de l'athérosclérose coronarienne. Ces matériaux ont été comparés aux données obtenues aux U.S.A. (Minnesota, Boston), en Italie (Naples, Bologne), en Angleterre (Londres), en Suède, en Afrique du Sud (Bantous).

La fig. 4 montre clairement que c'est chez le peuple Bantou, dont la nourriture est plus pauvre en graisse, qu'on trouve le taux le plus bas de la cholestérolémie, aussi bien chez les jeunes que chez les vieillards. La teneur de la nourriture en graisse est un peu plus élevée chez les habitants de Naples et, en moyenne, le taux de la cholestérolémie plus élevé chez eux. Bologne et Londres, qui se rapprochent par les conditions de nourriture en ce qui concerne les graisses, présentent des taux de la cholestérolémie analogues. C'est dans la ration alimentaire des habitants de Malmö (Suède) et du

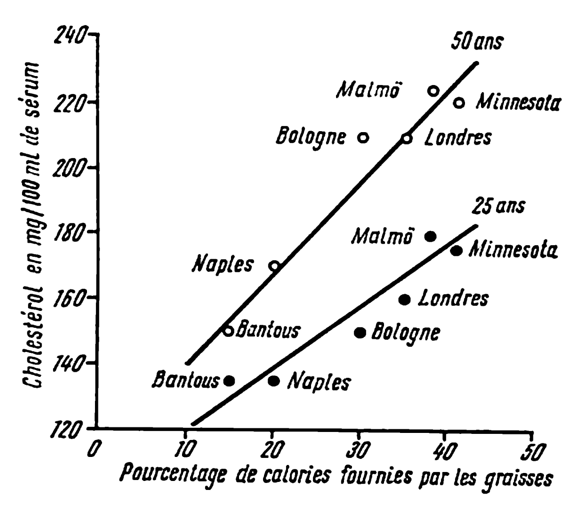


Fig. 4. Alimentation riche en graisse et cholestérolémie (d'après Keys)

Minnesota (Etats-Unis) que la teneur en graisse est la plus élevée, et, en conséquence, chez eux qu'on trouve une cholestérolémie plus forte.

La fig. 5 montre le lien existant entre l'alimentation et le pourcentage des affections coronariennes d'après les données nécropsiques. Lorsque la teneur des aliments en graisse est faible (Naples), le pourcentage desdites maladies est le plus bas ; lorsqu'elle est

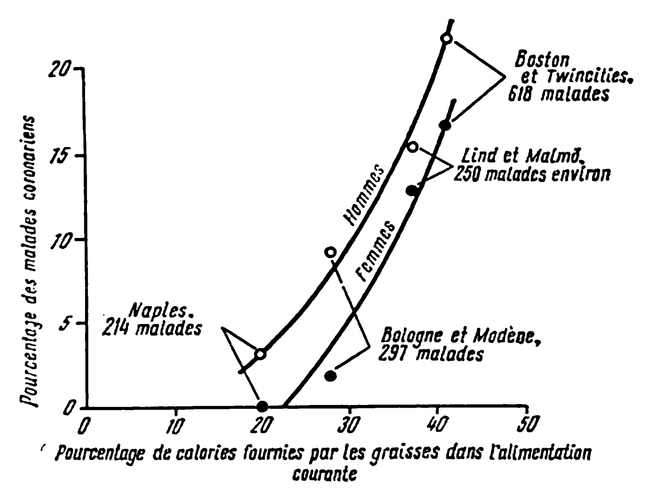


Fig. 5. Fréquence de l'athérosclérose coronarienne suivant les différentes régions géographiques (d'après Keys)

moyenne, il est plus élevé (Bologne) ; quand les aliments sont riches en graisse (Suède et Boston), la fréquence des lésions coronariennes est particulièrement grande. Selon les données de Higginson de Johannesbourg (1956), les atteintes coronariennes sont rares chez les Bantous ; elles ne représentaient que 1,3 % des causes de décès des personnes de 40 à 59 ans et 3 % pour celles de 60 ans et plus. Ces données contrastent de façon frappante avec celles de l'Etat de Massachusetts (U.S.A.) qui sont respectivement de 12,8% pour la population de 41 à 60 ans et de 13,8 % pour celle de 61 à 80 ans.

Ainsi, cette série de matériaux justifie l'existence d'un lien direct entre la teneur des aliments en graisse, le taux de la cholestérolémie et la fréquence de l'athérosclérose coronarienne. Malmros, Biörck et Swahn (1954) ont étudié en Suède et en Italie le taux du cholestérol et des lipoprotéines dans différents groupes professionnels des populations comparées, chez les employés, les chauffeurs de machine, les manœuvres. Selon les données de ces auteurs, le caractère des occupations professionnelles n'a aucune influence notable sur les taux du cholestérol (il en est de même pour les β-lipoprotéines). Par conséquent, une autre raison détermine le taux du cholestérol sanguin des habitants de divers pays, c'est la différence de nourriture.

Afin d'éclaircir à quel point la plus grande rareté de l'athérosclérose coronarienne à Naples par rapport à Malmö est due aux particularités de l'alimentation et à la différence du taux de la cholestérolémie, et non à d'autres facteurs, Malmros et ses collaborateurs ont étudié, outre les influences professionnelles, la tension artérielle. Il s'est avéré que les données moyennes de tension artérielle pour les populations d'Italie et de Suède ne différaient presque pas. Par conséquent, ce n'est pas ce facteur qui détermine la différence d'extension de l'athérosclérose entre les deux pays.

Keys (1957), Brock et Bronte-Stewart (1957) ont étudié la cholestérolémie et les conditions d'alimentation pour neuf populations différentes d'Afrique du Sud. Une faible ration de graisses alimentaires correspondait à un taux de la cholestérolémie bas. La même constatation est faite en Sardaigne et au Japon. Ces données obtenues par des recherches sur des personnes de races différentes témoignent de façon indubitable que les particularités raciales n'ont à ce sujet aucune influence.

La corrélation établie par Keys, Malmros et d'autres auteurs étrangers entre la fréquence de l'athérosclérose, la consommation de graisses et une cholestérolémie élevée, souligne le rôle important joué par le métabolisme lipidique dans la pathologie de l'athérosclérose. Ces données en elles-mêmes ne résolvent pas encore la question de l'importance pathogénique de la cholestérolémie dans l'athérosclérose étant donné que le taux de la cholestérolémie peut non

point susciter, mais révéler seulement des troubles métaboliques favorisant les processus athéroscléreux.

En U.R.S.S., des recherches sur les relations entre la fréquence de l'athérosclérose et les conditions d'alimentation ont été également effectuées sur l'initiative de l'Institut de Thérapeutique. Ainsi, Glazounov (1961) s'est livré à des observations relatives à cette question dans trois villes Tallinn, Douchambé et Arkhangelsk différentes par la situation géographique et, pas conséquent, par le caractère de l'alimentation, mais en même temps assez proches par le nombre d'habitants, l'importance administrative et la composition professionnelle de la population. La population de Tallinn, comme l'ont montré les données spéciales obtenues par Glazounov, consomme une quantité appréciable de graisses animales, celle de Douchambé recevant des graisses alimentaires principalement sous forme d'huile (de cotonnier) consomme en outre beaucoup de légumes verts ; et la population d'Arkhangelsk, en ce qui concerne les conditions de nourriture, est à mi-chemin entre celles des autres villes.

Dans chaque ville on a évalué la cholestérolémie, mesuré la tension artérielle, etc., d'un même nombre de personnes, hommes de 20 à 60 ans de professions analogues. Les données sur l'incidence de l'infarctus du myocarde ont été puisées aux registres des décès portant sur les dernières années et se rapportant à la ville entière. C'est à Tallinn que la mortalité par infarctus du myocarde était la plus élevée, à Douchambé, la moins élevée. Arkhangelsk tenait une place intermédiaire. Les rapports étaient conventionnellement de 2,5 (Tallinn) : 2 (Arkhangelsk) : 1 (Douchambé) (fig. 6).

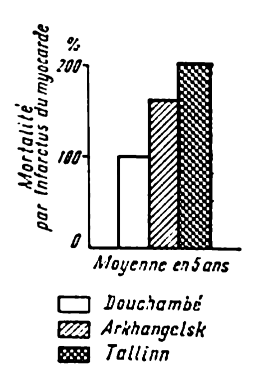


Fig. 6. Données moyennes sur la mortalité par infarctus du myocarde dans certaines villes sur une période de 5 ans (les données concernant Douchambé sont prises conventionnellement pour 100%)

Le taux général du cholestérol sanguin pour Tallinn s'est avéré dans toutes les tranches d'âge plus fort que pour les deux autres villes ; c'est pour Arkhangelsk qu'il était le plus faible, tandis que Douchambé occupait sous ce rapport une position moyenne. Si on prend pour 100 % la quantité de graisses animales consom-

mées à Douchambé, Arkhangelsk représente 160 % et Tallinn, 220% (fig. 7).

Ainsi, les observations de Glazounov mettent en lumière une certaine corrélation entre le caractère de l'alimentation (en ce qui concerne les graisses animales) et la fréquence de l'infarctus du myocarde et, sous ce rapport, ses résultats coïncident avec les données obtenues par Keys et d'autres auteurs. Quant à la cholestérolémie,

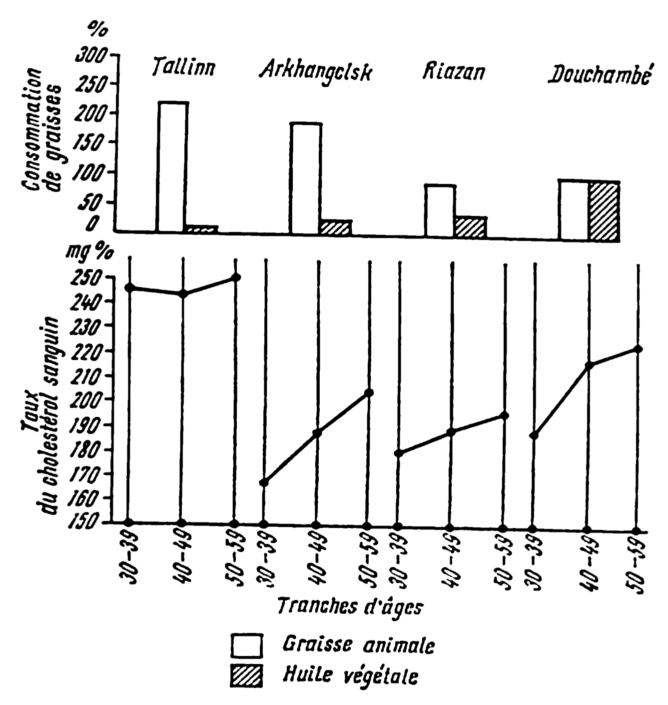


Fig. 7. Rapport entre la vente des graisses par habitant et le taux du cholestérol sanguin chez des employés (hommes) dans certaines villes de l'U.R.S.S. (données moyennes)

on n'a pas découvert de correspondance parfaite entre ses indices, la quantité de graisses animales absorbées et la fréquence de l'infarctus du myocarde chez les habitants de trois villes considérées. Les taux les plus faibles ont été obtenus à Arkhangelsk et non à Douchambé (bien que, semblerait-il, la consommation dans cette ville d'huile végétale principalement et l'abondance des légumes dussent exercer une influence hypocholestérolémiante). Fait intéressant, pour le niveau de la tension artérielle on a trouvé des rapports (*Tableau 3*) qui montrent une plus grande corrélation entre ce facteur et la différence de fréquence de l'infarctus du myocarde dans

Tableau 3

Tension artérielle chez des employés (hommes) dans certaines villes (valeurs moyennes)

Ville	Tension artérielle, mm Hg		
	30-39 ans	40-49 ans	50-59 ans
Tallinn	120	126	133
Arkhangelsk	115	120	134
Douchambé . .	111	120	127

ces 3 villes qu'avec le taux de la cholestérolémie (tension plus élevée à Tallinn, plus faible à Arkhangelsk, encore plus faible à Douchambé).

Dans le même sens les observations de Daracélia à Soukhoumi offrent un certain intérêt. Cet auteur a comparé la fréquence de l'infarctus du myocarde et de la cardiosclérose pour deux groupes de la population : des autochtones et des originaires d'autres régions

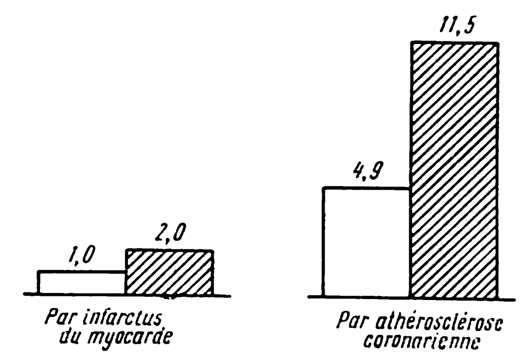


Fig. 8. Mortalité par athérosclérose coronarienne parmi les habitants autochtones et venus d'autres régions à Soukhoumi (pour 1 000 habitants)

Les colonnes claires indiquent les données concernant la population autochtone, celles hachurées, la population venue d'autres régions

ayant vécu à Soukhoumi pas moins de 10 ans. La différence entre ces groupes résidait principalement dans le caractère de l'alimentation : par rapport à la population autochtone, les originaires d'autres régions consommaient moins de légumes et de fruits et plus de graisses animales. Comme le montre la fig. 8, la mortalité par affections athéroscléreuses était comparativement deux fois plus grande parmi ces derniers.

Il est opportun de rappeler ici les observations concernant le lien entre la genèse de l'athérosclérose et les conditions d'alimentation faites pendant le blocus de Léningrad.

Dans la période du blocus, l'attention générale a été attirée par la forte diminution de la fréquence de l'infarctus aigu du myocarde (Grotel, 1944). Il est vrai qu'à l'époque les hôpitaux étaient bondés de malades atteints de dénutrition, ce qui pouvait, pour ainsi dire, évincer les malades cardio-vasculaires, mais selon les données de l'auteur durant ces années, les infarctus répétés et même les crises angineuses cessèrent presque complètement chez les patients en observation spéciale. Grotel (1944) et Volkova (1946) ont fait savoir que dans les années du blocus l'infarctus du myocarde ne fut presque jamais trouvé à l'autopsie, et que les taches lipoïdiques et les plaques athéromateuses fraîches de l'aorte, des coronaires et d'autres grosses artères se rencontraient beaucoup plus rarement. En outre, les recherches histologiques ont révélé une « épuration » des lipides des plaques anciennes qui ne conservaient qu'une structure collagénique. Ce processus de « résorption » du cholestérol de la paroi aortique était connu autrefois seulement en ce qui concerne les plaques athéromateuses chez les enfants, alors que dans les années du blocus de Léningrad, on le remarqua aussi chez les adultes et même chez les personnes âgées. Il est inutile d'ajouter que chez les dénutris, en règle générale, c'est d'abord et principalement la graisse qui disparaît des tissus et organes, et que le taux du cholestérol est ordinairement faible (à l'exception de la lipémie et cholestérolémie de « transfert », lesquelles apparaissent périodiquement au moment de la mobilisation des lipides qui passent des réserves tissulaires dans les organes où ont lieu leurs désagrégation et « combustion »).

Une question se pose, celle de savoir dans quelle mesure la stimulation ou l'atténuation du processus de l'athérosclérose sous l'influence d'une alimentation riche ou pauvre en graisse dépend de la graisse même. Cela dépend-il du cholestérol contenu dans la graisse ou d'autres circonstances plus complexes ?

Comme nous l'avons déjà montré en 1926, l'ingestion d'une assez grande quantité de cholestérol pendant 6 et 10 jours (sous forme de 8 œufs par jour, soit 2 g de cholestérol pur) n'a pas d'influence notable sur la cholestérolémie d'étudiants bien portants. Ilinski (1949) faisant des recherches dans une direction opposée étudia l'influence d'un régime privé de cholestérol sur le taux des lipides sanguins. Il s'est avéré que lorsqu'on excluait le cholestérol de la nourriture pendant 7-11 jours, il en résultait une diminution nette du taux de certains lipides dans le sang, en particulier du cholestérol (tant à l'état libre qu'à l'état estérifié). Lors du retour à l'alimentation habituelle à teneur en cholestérol modérée, la cholestérolémie commence à remonter, mais reste encore environ 2-3 semaines inférieure à son taux initial. En cas de restriction partielle

du cholestérol, la cholestérolémie ne se modifie pas de façon appréciable. L'auteur estime que ces données confirment l'existence d'un lien entre la teneur des aliments en cholestérol et le taux de celui-ci dans le sang.

Keys (1955) a obtenu d'autres résultats. Il a effectué pendant 4 ans (!) des recherches sur 33 personnes dont le régime était très pauvre en cholestérol. Leur taux de la cholestérolémie durant toute cette période ne différa pas de celui de 35 autres sujets de même âge et de même situation économique qui recevaient une nourriture très riche en cholestérol.

Dans une autre série d'observations de cet auteur, 23 hommes d'affaires reçurent pendant 4 à 12 mois un régime dans lequel la teneur en cholestérol était augmentée et 41, un régime dans lequel elle était diminuée. En outre, 13 hommes qui avaient été mis à un régime comportant 66 g de graisses reçurent quotidiennement pendant 4 semaines 374 mg de cholestérol et pendant les 4 semaines suivantes, 136 mg. Leur cholestérolémie était identique dans la première et la deuxième période. L'auteur estime que chez les personnes bien portantes, le taux du cholestérol sérique ne dépend nullement de la teneur des aliments en cholestérol. En 1948, Steiner a donné, pendant 6 semaines, d'abord 20 g par jour et ensuite jusqu'à 50 g de cholestérol à des personnes bien portantes. Chez 5 sujets sur 9 observés, le taux de la cholestérolémie n'augmenta pas ; chez 4, fut constatée seulement une très légère élévation.

Messinger et d'autres (1950) ont également donné à des personnes 30 g de cholestérol par jour pendant un mois, mais, malgré cette surcharge énorme, ils n'ont trouvé qu'une augmentation relativement légère du taux du cholestérol sanguin ; quand les sujets prenaient le cholestérol en même temps que de la poudre d'œufs, la cholestérolémie augmentait seulement de 10-20 %.

Ainsi, une surcharge de cholestérol donné avec les aliments même à fortes doses n'agit pas sur la cholestérolémie de personnes bien portantes, ce qui s'explique apparemment par la grande perfection de sa régulation.

Comment donc expliquer cette nette dépendance entre la teneur des aliments en graisse et le taux du cholestérol sanguin démontrée dans les ouvrages de plusieurs auteurs ? Il semble évident que le sens de cette dépendance réside non pas dans l'influence du cholestérol absorbé avec la graisse, mais dans celle de cette graisse même.

Selon les données de Keys, Anderson et d'autres (1955), la concentration moyenne du cholestérol sanguin des personnes des régions où l'on consomme beaucoup de graisse (jusqu'à 40% de toutes les calories) est de 25 à 50% plus élevée que celle des habitants des régions où l'on absorbe une nourriture pauvre en graisse (jusqu'à 20% de toutes les calories et moins). Les auteurs donnent le calcul approxi-

matif de l'ingestion des graisses dans différents pays : Japon, 8% ; Bantous, 10% ; Inde, 13% ; Brésil, 18% ; Italie, 20% ; Espagne, 22% ; France, 30% ; Angleterre, 35% ; Suède, 38% ; U.S.A., 41%. Ces indices correspondent bien à l'hypercholestérolémie et à la fréquence de l'athérosclérose dans ces pays. Par conséquent, ce n'est pas le cholestérol alimentaire, mais la teneur des aliments en graisse, le pourcentage de calories produites quotidiennement par elle qui déterminent les troubles du métabolisme cholestérolique dans l'organisme (et, en même temps, la tendance à l'athérosclérose).

Très démonstratives, sous ce rapport, sont les observations desdits auteurs sur le taux du cholestérol sérique chez 9 hommes en bonne santé soumis pendant 32 semaines à un régime de restriction modérée des graisses. Le taux moyen du cholestérol pour ce groupe diminuait chaque semaine par rapport au taux initial. Il est possible que le rôle des graisses dans l'alimentation soit tout de même partiellement déterminé par la teneur en cholestérol. Beweridge et coll. (1954) ont observé la cholestérolémie de 93 étudiants à qui l'on faisait absorber des graisses privées de cholestérol et complémentairement du cholestérol pur. Quand on supprimait le cholestérol et qu'on donnait aux sujets des graisses qui en étaient privées, leur taux de la cholestérolémie ne diminuait pas.

Ces temps derniers, on a mis en lumière le rôle inégal des différentes graisses : les huiles végétales (de cotonnier, de tournesol, de maïs) ainsi que les huiles de poissons (de sardine, de morue) conduisent à une moins grande augmentation du taux de la cholestérolémie et peut-être même à sa diminution. La population des pays et des régions où l'on consomme ces graisses souffrent peu d'athérosclérose. Ces données incitent à penser que la nature de la graisse alimentaire joue dans l'athérosclérose un rôle épidémiologique et étiologique indiscutable. La question est de savoir si ce facteur est pour quelque chose dans la morbidité athéroscléreuse plus basse de certains pays méridionaux en comparaison de celle plus élevée des pays d'Europe septentrionale et d'Amérique du Nord où l'on consomme surtout des graisses animales. Il est possible qu'ait une grande importance non seulement le fait que la graisse animale est riche en cholestérol, mais surtout qu'elle comporte des acides gras saturés tandis que les huiles végétales contiennent des acides gras non saturés qui, de même que les phospholipides, facilitent la dissolution et l'assimilation du cholestérol et s'opposent à son stockage dans les structures tissulaires.

Malmros et Wigand (1959) ont montré que la lipoïdose des vaisseaux (athérosclérose) pouvait être provoquée chez les lapins par l'ingestion non seulement de cholestérol, mais aussi de graisses (beurre, huile de fèves hydrogénée) qui n'en contenaient pas. Dans de tels cas l'hypercholestérolémie se développe. Apparemment le cholestérol, provoquant l'athérosclérose, est dans ces circonstances synthétisé en excès dans l'organisme. Quoi qu'il en soit, un excès de

graisse animale dans l'alimentation stimule le développement de l'athérosclérose par action sur le métabolisme cholestérolique. De ce point de vue, les tentatives voulant ignorer le rôle du cholestérol même dans la ration alimentaire ne semblent ni compréhensibles ni logiques. Certes, le cholestérol exogène représente la moindre partie du cholestérol formé dans l'organisme en une journée, la plus grande part est constituée par le cholestérol endogène.

Toutefois, certaines observations ne concordent pas avec les données exposées ci-dessus sur le rôle de la graisse alimentaire dans l'origine de l'athérosclérose. On a signalé ainsi que chez les Esquimaux du Groenland qui consomment en abondance des graisses d'animaux marins et de poissons, l'athérosclérose se rencontre fort rarement ; il est possible que ces graisses contiennent en grande quantité des acides gras non saturés, auxquels on attribue des propriétés « antiathérogéniques ». Selon les observations de Page, Lewis et Gilbert (1956), l'athérosclérose coronarienne se rencontre très rarement parmi les Indiens Navaho (Arizona, U.S.A.), et le taux des lipides sanguins est chez eux faible. Or, l'alimentation des Indiens ne se distingue guère de celle des habitants de Cleveland, chez lesquels l'athérosclérose est relevée aussi souvent que dans l'ensemble des Etats-Unis. Selon les données de notre collaborateur Don-Dog (1958), les habitants de la République Populaire de Mongolie, dont l'alimentation est riche en graisses animales, ne se distinguent pas des Moscovites par leur cholestérolémie, or chez eux l'infarctus du myocarde se rencontre très rarement. Les Mongols comme on sait vivent dans les steppes ou les espaces désertiques et se livrent principalement à l'élevage. L'Italien Lapiccirella et ses collaborateurs (1961) ont trouvé le même tableau en Somalie. Des bergers qui se nourrissaient exclusivement de lait furent l'objet d'investigations ; ils buvaient chaque jour de 5 à 10 litres de lait de chamelle qui renferme 71,1 g de beurre par litre, soit deux fois plus que le lait de vache (le lait de chamelle contient une très grande quantité d'acides gras saturés : 64,5%). De cette façon, chaque homme recevait par jour de 355 à 710 g de graisse (d'une caloricité moyenne de 6 247). Outre une certaine anémie, leucopénie, dysprotéinémie, faible sécrétion urinaire de catécholamines, on observait chez les bergers un taux bas du cholestérol sanguin. Ces sujets se distinguaient par une grande force physique, une santé vigoureuse, une longévité assez grande. Les auteurs concluent qu'une alimentation riche en graisses n'est pas le facteur décisif dans la genèse de l'athérosclérose.

Schettler (1961) appelle à la prudence dans l'appréciation du ien entre le caractère de l'alimentation et la fréquence de l'athérosclérose. Bronte-Stewart (1956) écrit que la corrélation relevée entre le caractère de l'alimentation et le taux du cholestérol sanguin, d'une part, et la morbidité athéroscléreuse de l'autre, n'est pas encore suffisamment probante.

Stamler et Hall (1957) ont examiné 2 000 ouvriers d'entreprises

de Chicago âgés de 40 à 59 ans et n'ont pas trouvé chez eux de relation déterminée entre le niveau de la cholestérolémie et le caractère de l'alimentation.

Il existe de grands écarts entre l'incidence de l'infarctus du myocarde et d'autres formes de l'athérosclérose dans les différentes régions d'un même pays (Etats des U.S.A. par exemple), alors que la consommation de graisse dans ces régions est à peu près la même. Il existe aussi nombre de pays dont l'alimentation de la population est plus ou moins semblable (en tout cas pour ce qui est des graisses), et l'athérosclérose est pourtant répandue parmi eux de façon inégale. Ainsi, Judkin (1958) signale que la mortalité par infarctus du myocarde parmi les hommes de 55-64 ans dans des pays tels que la Norvège, le Danemark, l'Angleterre, le Canada et les Etats-Unis était très différente et représentait respectivement 239, 319, 470, 689 et 829 par 100 000 habitants, alors que la consommation moyenne de graisse par la population y est presque équivalente. Cet auteur souligne que la fréquence de l'athérosclérose n'est pas tant fonction de la teneur des aliments en graisse, que de leur caloricité totale (contre quoi proteste Jolliffe, 1959).

Apparemment la quantité de graisse consommée ne joue pas un rôle décisif, ce facteur peut seulement prédisposer à l'athérosclérose. Cette affection est déterminée non pas tant par la quantité même de graisse et de cholestérol dans les aliments que par le degré de concordance ou de non-concordance entre la graisse absorbée avec les aliments et les conditions du métabolisme, ce qui à son tour dépend de nombreux autres facteurs : des conditions de travail, de la régulation nerveuse et endocrinienne du métabolisme du sujet considéré.

Rôle du mode de vie et de la profession

Les données épidémiologiques concernant le mode de vie et l'activité professionnelle dans l'athérosclérose sont pour l'instant encore insuffisamment étudiées. Les impressions empiriques qui règnent à ce sujet chez les médecins ne sont pas faciles à vérifier par la méthode scientifique et statistique.

L'intensité de l'activité physique des personnes est d'une importance essentielle. L'idée que l'athérosclérose se rencontre plus souvent chez les sujets qui s'adonnent peu à un travail physique s'est, du reste, enracinée de longue date dans l'esprit des médecins. Parmi les athéroscléreux prédominent les gens menant une vie sédentaire employés qui doivent passer une grande partie du temps assis à leur bureau ou les intellectuels (scientifiques, spécialistes, bibliothécares, etc.).

White estime que l'activité physique insuffisante de certaines couches de la population est une des raisons principales de l'extension prise par l'athérosclérose et d'autres maladies cardio-vascuai-

res. Selon Keys, l'activité physique est un facteur réel qui mérite d'être étudié avec une attention particulière. Raab (1962) estime que l'insuffisance de travail physique entraîne des troubles neurovégétatifs et hormonaux ayant pour résultat des perturbations du métabolisme, d'une part, et de la régulation neurovasculaire, de l'autre, prédisposant ainsi à l'apparition de l'athérosclérose.

Malhotra (Inde, 1951) a montré qu'habituellement les athéroscléreux coronariens n'appartiennent pas au groupe des travailleurs de force. Morris et Heady (Londres, 1953) ont constaté que l'athérosclérose était plus rare et plus légère chez les personnes physiquement actives tels les ouvriers agricoles, paysans, dockers, mineurs et, au contraire, plus fréquente chez les employés, militaires (officiers), travailleurs des transports. Dans un autre ouvrage, Morris (1958) a analysé la fréquence de l'athérosclérose coronarienne parmi les travailleurs des omnibus londoniens et a trouvé que, chez les conducteurs, la maladie se rencontrait plus souvent que chez les receveurs, probablement par suite de la tension neuropsychique beaucoup plus grande des premiers au cours du travail.

D'après les données des collaborateurs de l'Institut de Thérapeutique (1960) obtenues dans un des arrondissements de Moscou, en 1958, l'infarctus du myocarde fut signalé chez 3,4% des employés et chez 1,8% des ouvriers. En 1959, dans le même arrondissement, les chiffres étaient analogues, 3,3 et 1,64%, c'est-à-dire que chez les employés l'infarctus du myocarde se rencontrait deux fois plus souvent. Selon les données de Baratz et Melnikova (1962), la fréquence de l'athérosclérose coronarienne était chez les employés près de 3 fois supérieure à la fréquence de cette maladie parmi les ouvriers effectuant un travail de force (3,41% contre 1,23 %), l'âge étant le même. Enfin, Goldberg (1963) a analysé la morbidité des ouvriers et des employés, hommes âgés de 30 à 60 ans, dans une grande entreprise métallurgique (fig. 9). Il a trouvé que, chez les personnes qui se livraient à un travail intellectuel intense, l'athérosclérose des coronaires était beaucoup plus fréquente que chez lès personnes accomplissant un travail de force.

Toutefois, il est indiscutable qu'une athérosclérose grave, l'athérosclérose coronarienne entre autres, s'observe aussi chez des personnes occupées à un travail manuel très intense. Le plus jeune de nos malades mort d'un infarctus du myocarde était un ajusteur de 31 ans ; il était maigre, depuis 10 ans passait ses journées toujours en mouvement et se livrait à un travail manuel. A l'autopsie, on trouva des dépôts athéroscléreux frais dans la coronaire gauche (il n'y en avait pas dans les autres vaisseaux).

Selon les données de Morris et Crawford (1958), chez les gens qui se livrent à un travail de force pénible, l'angine de poitrine est plus fréquente.

Pour éclaircir quelque peu le rôle du travail manuel à ce sujet, les recherches sur le taux des lipides sanguins au cours d'efforts phy-

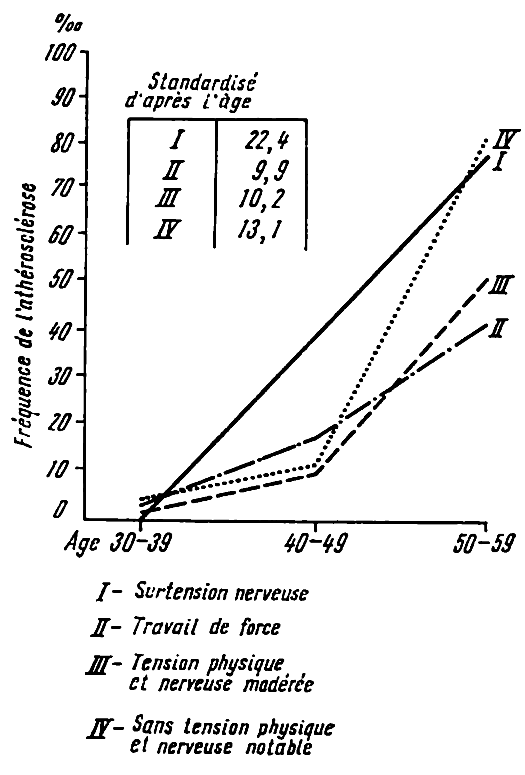


Fig. 9. L'athérosclérose coronarienne dans les différents groupes professionnels (en ‰ du nombre des sujets examinés)

siques ne manquent pas d'importance. Mann, Andrus, McMally et coll. (1953), Stare (1956) ont établi que l'activité physique s'opposait à l'augmentation du taux des lipides sanguins, entre autres du cholestérol en cas de régime riche en graisses. Comme l'ont montré Babarine et Motylanskaïa (1960) du laboratoire de médecine sportive dirigé par le professeur Létounov, un régime d'activité et de mouvement exerce une influence bénéfique sur le métabolisme cholestérolique. Un taux de la cholestérolémie initialement élevé diminue quelque peu après une cure d'exercices physiques. Romanova (1961) a relevé ce phénomène chez des athéroscléreux d'un certain âge lors d'exercices physiques.

Il est possible du reste que le travail manuel agisse comme facteur réprimant le développement de l'athérosclérose non seulement en influant sur le métabolisme des lipides, mais aussi par l'intermédiaire de chaînons plus complexes de la pathogénie, nerveux et hormonaux entre autres.

Déjà, d'après ce que nous venons d'exposer, le rôle de l'effort nerveux dans le travail attire l'attention du point de vue de l'« épidémiologie » de l'athérosclérose. Nos collaborateurs ont comparé la fréquence de l'infarctus du myocarde parmi trois groupes de la population d'un des arrondissements de Moscou : ouvriers, employés et scientifiques (fig. 10). Il s'est avéré que, si l'infarctus du myocarde

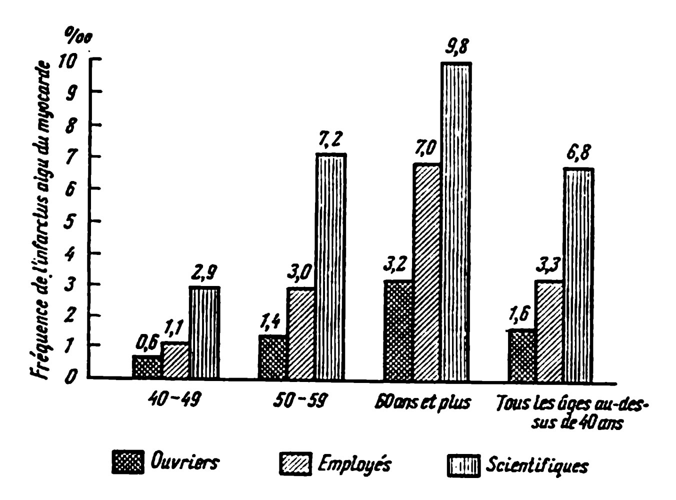


Fig. 10. Fréquence de l'infarctus du myocarde parmi les différents groupes de la population (par mille)

était observé 2 fois plus souvent chez les employés que chez les ouvriers, il l'était 3 ou 4 fois plus chez les scientifiques. A noter que chez les femmes occupées à un travail scientifique, l'infarctus du myocarde ne survenait que 2 fois plus rarement que chez les hommes (alors qu'en général chez les femmes il se rencontre 3-$3^1/_2$ fois plus rarement que chez les hommes). Par conséquent, travail intellectuel intense et tension nerveuse se font sentir en ce sens qu'en plus d'une influence générale favorisant l'athérosclérose, ils nivellent la différence existant, sous ce rapport, entre hommes et femmes. Pour en revenir aux données de Goldberg, là aussi apparaît clairement le lien qui unit la fréquence de l'athérosclérose coronarienne et le facteur nerveux : c'est précisément dans le groupe des travailleurs ayant une activité nerveuse intense qu'on a trouvé la plus grande incidence de la maladie (les conditions d'alimentation dans cette recherche n'ont pas été spécialement étudiées, mais l'auteur assure qu'elles étaient plus ou moins identiques dans tous les groupes en ce qui concerne la teneur des aliments en graisses animales et végétales).

On a également étudié sous l'angle de la profession à quel point le genre de travail et plus spécialement l'effort physique et neuropsychique influaient sur la composition lipidique du sang. Ainsi,

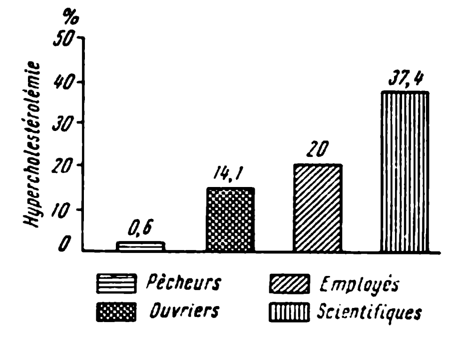


Fig. 11. Fréquence de l'hypercholestérolémie parmi les différents groupes professionnels de la population d'Azerbaïdjan

Gleser et L. Miasnikov (1961) ont recherché le taux des lipides dans le sang de personnes appartenant à des groupes différents. En comparant les indices obtenus chez des travailleurs manuels et chez des travailleurs intellectuels placés dans les mêmes conditions d'âge et, en partie, d'alimentation, ils ont constaté chez les premiers un taux du cholestérol et des phospholipides plus faible et, chez les seconds, plus élevé (il l'était surtout dans le groupe des savants, des écrivains et des artistes). Ces données ont trouvé confirmation dans les travaux de Djabiev (1962) effectués en Azerbaïdjan. L'auteur a étudié le taux des lipides sanguins pour différents groupes : pêcheurs, ouvriers de l'industrie pétrolière, employés et scientifiques d'un institut de recherches. Les ig . 11 et 12 montrent que le taux du cholestérol et des β-lipoprotéines sanguins était plus bas chez les pêcheurs (nourriture à base de poisson ?) ; la seconde place était occupée par les ouvriers, puis venaient les employés, les indices étant les plus élevés chez les scientifiques.

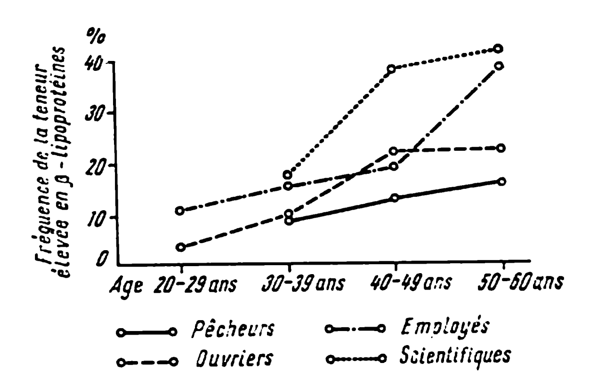


Fig. 12. Fréquence de l'augmentation du taux des β-lipoprotéines sanguines parmi les différents groupes professionnels de la population d'Azerbaïdjan

Enfin, une nette différence entre travailleurs intellectuels et manuels a été constatée en ce qui concerne le cholestérol sanguin par Baratz et Novitchkova (1962) : chez les premiers, surtout chez les femmes, le taux moyen de la cholestérolémie était nettement plus élevé que chez les seconds. Il est nécessaire bien sûr d'avoir à l'esprit que la composition lipidique du sang dans les différents groupes professionnels peut, en dépit de conditions d'alimentation communes, dépendre tout de même non seulement de la différence de profession mais aussi d'une dépense en produits énergétiques liée à l'accomplissement de l'activité professionnelle (cette dépense plus grande chez les travailleurs de force l'est moindre chez les personnes qui s'adonnent seulement à un travail intellectuel).

* * *

Ainsi, l'étude de l'extension de l'athérosclérose (épidémiologie) indique un certain nombre de lois d'une grande importance pour comprendre l'étiologie de la maladie.

1. On constate un rôle important de l'âge dans la genèse de cette affection ; bien que l'athérosclérose fasse déjà son apparition dès le jeune âge, c'est dans l'âge mûr qu'elle s'intensifie et devient plus fréquente.

2. On relève une différence notable dans la morbidité athéroscléreuse en fonction du sexe : chez les hommes elle est beaucoup plus fréquente que chez les femmes, ce qui, d'une part, s'explique probablement par des particularités hormonales mais, d'autre part, sans aucun doute, par une influence des conditions de travail.

3. La fréquence de l'athérosclérose est dans une grande mesure fonction des conditions d'alimentation. Une nourriture riche en graisse, surtout en graisse animale, contenant non seulement du cholestérol mais aussi des acides gras saturés, contribue au développement de l'athérosclérose (bien qu'il y ait divergences d'opinions sur ce point), alors qu'une alimentation comportant peu de graisses ou essentiellement des huiles végétales riches en acides gras non saturés et pauvres en cholestérol détermine une moindre fréquence de l'athérosclérose.

4. L'athérosclérose se développe plus souvent chez les personnes insuffisamment actives au point de vue travail musculaire et plus rarement chez celles qui s'adonnent à une activite physique.

5. L'athérosclérose, surtout coronarienne, est beaucoup plus répandue parmi les personnes qui fournissent un grand effort neuropsychique. Elle se rencontre le plus souvent parmi les groupes professionnels occupés principalement à un travail intellectuel.

6. La fréquence de l'athérosclérose (de l'athérosclérose des coronaires tout au moins et surtout de l'infarctus du myocarde) varie dans une certaine mesure en fonction du taux de la cholestérolémie : quand celui-ci est bas, l'athérosclérose se rencontre plus rarement ;

quand il est élevé, elle est plus fréquente. Cette loi est dans une certaine mesure liée aux conditions d'alimentation et au caractère de la profession (un travail physique fait diminuer la cholestérolémie, un travail nerveux l'augmente).

7. L'athérosclérose s'observe dans tous les pays du monde, mais elle est plus fréquente dans l'Europe septentrionale et l'Amérique du Nord, ce qui s'explique non seulement par des différences dans les conditions d'alimentation, mais aussi par un mode de vie non identique sous le rapport du caractère de l'activité neuropsychique et du degré d'activité musculaire. Les facteurs climatiques (météorologiques) ne jouent pas de rôle particulier, pas plus que l'appartenance à une race ou à une autre.

Chapitre IV

ÉTIOLOGIE

Les données sur l'extension de l'athérosclérose (« son épidémiologie ») éclairent aussi dans une mesure appréciable les questions d'étiologie de la maladie (rôle de l'âge, du sexe, de l'alimentation, du mode de vie et de la profession).

Il reste encore à éclaircir dans ce chapitre une série de facteurs du point de vue de leur importance dans l'étiologie de ce mal. A la différence des données du chapitre précédent, nous exposerons ici principalement les matériaux présentant un caractère clinique : rôle de l'hérédité, de la constitution, des intoxications, des infections, influence d'autres maladies et surtout les données de l'anamnèse des malades, permettant de juger de leur alimentation et des tensions nerveuses auxquelles ils sont soumis.

Facteurs prédisposants

La *prédisposition héréditaire* joue, sans aucun doute, un grand rôle dans la genèse de l'athérosclérose. Telle est la conviction de nombreux cardiologistes de renom dans tous les pays et à peine est-il besoin de citer leurs opinions à ce sujet.

Certains estiment que l'athérosclérose est une affection familiale qui, plus ou moins accusée, se rencontre chez tous les membres d'une même famille à partir d'un âge différent, et parfois du même âge. Fait curieux, on observe fréquemment des cas où l'athérosclérose est découverte chez les différents membres d'une même famille non seulement au même âge, mais aussi dans la même région vasculaire. Gänsslen (1940) cite cette observation de Gruber : dans la famille d'un médecin l'âge d'apparition de l'athérosclérose et sa localisation furent identiques pour trois générations ! Nous avons observé dans un établissement clinique un radiologiste de 36 ans qui mourut bientôt d'athérosclérose coronarienne ; il avait trois sœurs dont l'une succomba à un infarctus du myocarde à 40 ans, l'autre à une crise angineuse à 41 ans, la troisième, hypertendue, mourut à 48 ans d'une cardiosclérose athéroscléreuse. Elles exer-

çaient toutes des professions diverses et vivaient dans des villes différentes dans des conditions en rien identiques. Le père de cette famille mourut d'une hémorragie cérébrale à l'âge de 55 ans ; la mère, d'une maladie de « cœur » (à un âge inconnu). Ce radiologiste n'était pas corpulent, sa mère et ses sœurs avaient eu une certaine tendance à l'embonpoint, son père était maigre. Il est difficile d'écarter l'idée d'une prédisposition héréditaire à la maladie chez les membres de cette famille.

Curtius (1935) cite un exemple d'athérosclérose dans trois générations d'une même famille. Les observations de Boissevain (1931) sont encore plus démonstratives : l'angine de poitrine s'est répétée dans 4 générations (avec souvent l'infarctus du myocarde pour issue). De tels exemples ne sont pas encore la preuve d'une causalité quelconque. Malheureusement, l'on ne dispose pas jusqu'à présent de données statistiques suffisantes qui puissent appuyer cette loi si elle existe. Schultz (1929) a étudié la fréquence de l'athérosclérose chez les frères et sœurs de 100 malades atteints de sclérose cérébrale et a trouvé que chez eux la sclérose des vaisseaux cérébraux suivie d'apoplexie se rencontrait en moyenne 2 fois plus souvent que pour l'ensemble de la population. Hochrein (1933) a constaté que chez les parents de ses patients atteints d'infarctus du myocarde on trouvait, dans 40 % des cas, des maladies cardio-vasculaires (ce qui d'ailleurs n'est pas en soi particulièrement convaincant comme facteur de prédisposition héréditaire, étant donné la grande extension de ces maladies). Parade et Lehmann (1938) ont étudié l'athérosclérose coronarienne chez une paire de jumeaux : tous deux moururent à 55 ans d'un infarctus du myocarde de localisation identique. Verschuer (1958) fait savoir qu'examinant 20 paires de jumeaux monozygotes, il a constaté une coïncidence de la sclérose coronarienne dans 50 % des cas, tandis que chez les hétérozygotes il n'a relevé cette coïncidence que dans 25 % des cas. Ces données attirent notre attention spécialement sur le rôle du facteur héréditaire dans la genèse de l'athérosclérose. Ajoutons que selon l'étude effectuée par Thomas (1959) sur des étudiants de Baltimore, les affections coronariennes s'observaient chez eux beaucoup plus fréquemment lorsque leurs parents en souffraient également (particulièrement quand c'étaient les deux).

Les collaborateurs de l'Institut de Thérapeutique ont effectué ces derniers temps des recherches sur des familles d'hypertendus et d'athéroscléreux : un dosage du cholestérol sanguin et une radiographie de l'aorte et des vaisseaux périphériques (pour apprécier la calcinose). Il s'est avéré que dans les familles d'athéroscléreux et d'hypertendus, on note la même augmentation de la tension artérielle et des troubles coronariens ; dans le groupe témoin (familles choisies selon un critère différent) hypertension et troubles coronariens étaient plus rares. La calcinose, établie par la radiographie, a été trouvée dans les familles d'a-

théroscléreux ou d'hypertendus dans 37 % des cas et dans les familles témoins dans 19 %. Il ressort de ces données que l'athérosclérose a, indiscutablement, des facteurs héréditaires et familiaux prédisposants. Pouvons-nous réduire tout le problème de la genèse de l'athérosclérose à certains défauts innés de l'organisme qui condamneraient l'homme à connaître cette maladie, comme nous l'admettons dans une certaine mesure pour le diabète sucré et certaines maladies systémiques du sang ? Ce point de vue n'est pas pour l'instant justifié par les faits, pour autant que les facteurs héréditaires bien qu'existant indubitablement ne sont pas assez fortement prononcés pour qu'ils puissent décider de la question. Mais, même si nous admettons qu'il y a, à la base de l'athérosclérose, des dérèglements métaboliques héréditairement transmis de génération en génération (ce qui est tout à fait probable), il est, au niveau actuel de nos connaissances sur ce sujet, difficile d'y voir la raison principale et déterminante, aussi rangeons-nous le facteur héréditaire au nombre des facteurs prédisposants.

On peut, certes, proposer comme hypothèse que la cause de l'athérosclérose est la carence d'une hormone ou, plus probablement, d'une enzyme régissant les processus intermédiaires du métabolisme des lipides, en raison de quoi apparaît, et souvent même dès le jeune âge, une tendance au dépôt de cholestérol dans la paroi artérielle.

Cette hypothèse concorderait assez bien avec les facteurs alimentaires qui jouent un rôle certain dans l'« épidémiologie » de l'athérosclérose, ainsi qu'avec les particularités biochimiques très caractéristiques de cette maladie, dans sa tendance à l'hypercholestérolémie et à d'autres modifications de la composition des lipides sanguins. Même la surtension nerveuse, facteur très important de l'« épidémiologie » de la maladie, pourrait être caractérisée comme un « stress » à la suite duquel des anomalies cachées de la régulation du métabolisme lipidique de caractère inné commenceraient à se manifester. Une telle hypothèse peut en tout cas avoir une utilité, celle de stimuler les recherches de nouveaux chaînons biochimiques dans l'étiologie et la pathogénie de l'athérosclérose (au lieu de se borner seulement à multiplier les dosages de cholestérol ou de lipoprotéines dans les travaux consacrés à ce sujet).

La *prédisposition constitutionnelle* à l'athérosclérose est un fait notoire. Tchernoroutzki considérait l'athérosclérose comme une maladie qui se rencontre plus souvent chez les hypersthéniques quoiqu'on rencontre des asthéniques souffrant d'athérosclérose parfois même grave. En son temps, dans une étude consacrée à cette question (en 1926), j'ai émis l'opinion qu'on ne devait pas ramener la prédisposition à des particularités morphologiques, à la structure du corps, mais qu'il fallait la rattacher au caractère du métabolisme propre à tel ou tel type constitutionnel. En particulier, j'ai mon-

tré à l'époque que les hypersthéniques ont en propre une cholestérolémie plus élevée que les asthéniques. Les « normes constitutionnelles » déterminent probablement la tendance plus ou moins grande des personnes de telle ou telle constitution au développement de l'athérosclérose, ainsi que de certaines autres maladies : lithiase biliaire, goutte, obésité et, partiellement, maladie hypertensive. Selon ces observations, le chaînon commun à tout ce groupe de maladies est la constitution sous son aspect métabolique. Par la suite, Grotel a trouvé une certaine différence entre « types constitutionnels » d'après le taux de l'uricémie.

Dans une étude anatomopathologique sérieuse, Selberg (1951) a établi que chez les pycniques l'athérosclérose de l'aorte apparaît en moyenne 20 ans plus tôt que chez les autres : la fréquence de l'athérosclérose sténosante chez les premiers et les seconds était de 47 : 23 (25 : 7 chez les femmes). Dans l'excellente monographie de Gertler et White (1954) sur la maladie coronarienne chez les jeunes, étude portant sur 100 athéroscléreux coronariens (97 hommes et seulement 3 femmes !) qui avaient eu un infarctus du myocarde à moins de 40 ans, une différence nette était également établie relativement à la prédisposition constitutionnelle. Pareillement Böhle et coll. (1958) trouvèrent parmi 321 hommes atteints de sclérose coronarienne 66 % de pycniques et parmi 61 femmes atteintes de la même affection le pourcentage atteignait 83 %.

Ces références aux ouvrages scientifiques pourraient être multipliées mais la conclusion générale resterait la même : la constitution hypersthénique, pycnique représente une prédisposition à l'athérosclérose et qui plus est à sa forme la plus active. D'après mes impressions cliniques, ce qui vient d'être dit se rapporte particulièrement à l'athérosclérose de localisation coronarienne (et dans une moindre mesure, de certaines autres localisations telle que l'athérosclérose des artères des membres inférieurs).

Le *tabac* depuis longtemps est considéré comme dangereux en raison de son action fâcheuse sur les vaisseaux. On sait que même l'intoxication aiguë banale de celui qui fume pour la première fois une cigarette se manifeste par une constriction des vaisseaux périphériques (pâleur). Lorsqu'on fume, la tension artérielle s'élève rapidement, l'électrocardiogramme enregistre une diminution de l'onde *T* et, chez les malades coronariens, une dépression du segment *ST* dans la Ière et la IIe dérivation. On estime que l'action vaso-constrictive du tabac n'est pas directe, mais liée à une hypersécrétion des hormones médullo-surrénales. Les données mentionnées sembleraient obliger à reconnaître une action nuisible de la nicotine sur les vaisseaux. Mais les opinions ne sont pas unanimes au sujet de l'influence de la nicotine sur la genèse de l'athérosclérose. Dans une série de travaux, l'usage du tabac a été considéré comme un important facteur favorisant l'athérosclérose. Il faut signaler que l'atteinte des vaisseaux est encore aggravée par l'influence

anoxémique de l'oxyde de carbone (contenu ordinairement dans la fumée du tabac). Le spasme des *vasa vasorum* provoqué par la nicotine entraîne des phénomènes ischémiques et anoxémiques dans la paroi vasculaire.

Il est extrêmement difficile d'établir statistiquement quelle est l'influence réelle du tabac sur la fréquence et le degré de gravité de l'athérosclérose. Keys (1956) a étudié la répartition de l'athérosclérose coronarienne dans divers pays et l'a confrontée avec l'usage du tabac dans ces pays. Il s'est avéré par exemple qu'à Bologne (Italie septentrionale) et en Sardaigne à peu près le même pourcentage de personnes fument (68 et 73), alors que la fréquence de l'athérosclérose y est fort différente. Au Japon, presque tout le monde fume, et pourtant la fréquence de l'athérosclérose coronarienne y est inférieure de plusieurs fois à celle des Etats-Unis où fument seulement 53 % de la population. Au cours de la Deuxième guerre mondiale, dans certains pays l'extension de l'athérosclérose coronarienne a diminué ; on a essayé d'expliquer cette régression par la diminution ou la cessation de l'usage du tabac. En Hollande, toutefois, pendant la guerre, l'incidence de la maladie coronarienne diminuait sans que varie le nombre des fumeurs, alors qu'au Danemark dans cette même période l'usage du tabac diminuait, mais la fréquence des affections coronariennes restait la même.

Selon les données de Hammond et Horn (1958), la mortalité par insuffisance coronarienne chez les personnes qui fument un ou plusieurs paquets de cigarettes par jour dépasse de plus du double la mortalité, due à cette maladie, chez les non-fumeurs du même âge (entre 50 et 65 ans). D'après les observations de Gertler et White (1954), chez les personnes de moins de 40 ans ayant eu un infarctus du myocarde, l'usage immodéré du tabac était beaucoup plus fréquent que dans le groupe témoin du même âge. Les données concernant la proportion des fumeurs et des non-fumeurs parmi les malades atteints d'athérosclérose d'une autre localisation, et notamment des artères des membres inférieurs, sont moins contradictoires, mais il ne faut pas oublier combien il est difficile de différencier l'athérosclérose de ces artères des angiites (en particulier de l'angiite oblitérante), dans l'étiologie desquelles un rôle essentiel revient à la nicotine, ce dont on a tenu compte avec profit depuis longtemps déjà dans la prophylaxie et la thérapeutique de ces formes.

Selon une communication de Siegler (1960), fondée sur l'étude de 1 520 cas de maladie coronarienne, chez les fumeurs les premiers accès de la maladie survenaient nettement plus tôt que chez les non-fumeurs ; l'évolution de la maladie était d'autant plus grave que le nombre de cigarettes fumées était plus élevé. D'après la statistique étendue de Dorn (1962), parmi les morts par atteinte coronarienne, le nombre des fumeurs est de 63 % plus élevé que celui des non-fumeurs. Sur la base des données recueillies aux Etats-

Unis, l'American Heart Association a tiré la conclusion que ce facteur jouait un grand rôle dans la genèse de la maladie.

A ce que nous venons de mentionner, il faut encore ajouter que le tabagisme peut provoquer ce qu'on appelle angine de poitrine des fumeurs. L'existence de cette forme est reconnue par des spécialistes renommés tels que Hochrein (1945), Hegglin et Keiser (1955), White. Certes, cette forme fonctionnelle de sténocardie diffère par sa nature de celle qui est provoquée par l'athérosclérose des coronaires, mais ces deux formes ont des composantes pathologiques communes puisque le spasme des coronaires participe aussi à la genèse de l'angine de poitrine athéroscléreuse et qu'il est la base essentielle de n'importe laquelle de ses formes (Lang, Pletnev, et d'autres). Aussi peut-on supposer que la nicotine, qui active des réactions vasculaires spasmodiques, exerce cette même action dans les atteintes athéroscléreuses des vaisseaux (coronaires, artères des membres ou du cerveau, etc.). De plus, nous devons tenir sérieusement compte dans la genèse de l'athérosclérose, aux stades précoces de celle-ci, du rôle des réactions fonctionnelles (angiospastiques) en accord avec la théorie de Ricker. Ceci souligne encore l'importance de la nicotine en tant que facteur provoquant l'athérosclérose ou y prédisposant.

Notre collaboratrice Maslova (1956) a étudié expérimentalement le rôle de la nicotine dans l'évolution de l'athérosclérose. Elle a provoqué par les procédés habituels l'apparition de l'athérosclérose chez des lapins et leur a injecté de la nicotine. Elle a relevé seulement une assez faible augmentation de la lipoïdose (athérosclérose) sous l'influence de la nicotine par rapport au groupe témoin (lapins n'ayant reçu que du cholestérol). Par elle-même, la nicotine ne provoque pas la lipoïdose de l'aorte. Elle suscite (à fortes doses) des altérations nécrotiques et dystrophiques de l'intima, du même type que les nécroses adrénaliniques. Dans cette étude, l'influence de la nicotine sur l'évolution de l'hypercholestérolémie alimentaire n'a pas été notée. C'est par l'action toxique de la nicotine sur la paroi vasculaire qu'il faut expliquer la légère aggravation de l'athérosclérose dans les conditions de cette expérience.

Ainsi sur la base de ce qui a été dit, on peut admettre pour l'instant que l'usage du tabac n'est pas la cause de l'athérosclérose, mais qu'il peut en aggraver le cours.

L'*alcoolisme* est ordinairement considéré dans la pratique médicale comme un facteur favorisant l'athérosclérose. Toutefois, certaines données ne confirment pas tout à fait ces impressions des cliniciens. Deux pharmacologistes, Kravkov et Likhatchev, ont démenti que l'alcool exerçât une action néfaste sur les vaisseaux. Krylov (1910) dans sa thèse sur l'artériosclérose expérimentale n'a pas présenté de données convaincantes attestant que l'alcool favorise la sclérose. Davydovski, de même que certains autres anatomopathologistes, nie que l'alcool joue un rôle dans la genèse de l'a-

thérosclérose. Des collaborateurs de Lang, Grotel, Bykhovskaïa, Pavlova, Pokhodilova et Chor (1940) en confrontant les résultats de l'étude anamnestique, clinique et anatomopathologique de 134 cas d'athérosclérose n'ont pu mettre en évidence l'importance de l'alcool dans l'étiologie de cette maladie. Kimura (1956), il est vrai, communique que l'athérosclérose est rencontrée chez des personnes qui, tout au long de leur vie, ont abusé de l'alcool et du tabac dans 20 à 50 % des cas (suivant l'âge), alors que chez les non-buveurs elle l'est dans 15 à 45 % (la différence n'est pas si grande !), de plus dans le premier groupe l'athérosclérose était plus accentuée. D'après les données d'auteurs anglais (Hobson, Jordan, Roseman, 1953), chez les hommes âgés qui boivent beaucoup, la cholestérolémie est nettement moins élevée que chez les non-buveurs ou ceux qui boivent modérément.

Jonkelson et coll. (1953) ont trouvé que chez les buveurs on constatait moins souvent une athérosclérose coronarienne grave que dans la moyenne de la population. Grande et coll. (1959) firent savoir que l'usage du whisky empêchait l'augmentation de la cholestérolémie qu'on devrait observer en cas de nourriture trop riche en graisses (il est clair que ces auteurs sont de véritables amateurs de whisky, car c'est bien connu qu'une alimentation grasse ne retentit pas toujours et pas immédiatement sur la cholestérolémie). Wilens (1947) en se basant sur des matériaux anatomopathologiques arrive à la conclusion que, chez les alcooliques, l'athérosclérose est moins prononcée que pour la moyenne de la population. Grant et autres auteurs (1959) communiquent que l'athérosclérose coronarienne est d'habitude faiblement prononcée dans la cirrhose alcoolique du foie. Keys (1955) pour nier le rôle de l'alcoolisme dans l'étiologie de l'athérosclérose s'en réfère à l'étisie habituelle des alcooliques. Il est possible que cet amaigrissement empêche le développement de la lipoïdose artérielle, comme cela s'observe dans la dénutrition alimentaire, ainsi que nous l'avons dit plus haut. Il ne fait non plus aucun doute que dans diverses autres formes de dénutrition (tumeurs malignes, entérocolites graves) les conditions ne favorisent pas un renforcement du dépôt de lipides dans les parois artérielles.

Le *diabète sucré* est souvent combiné à l'athérosclérose, aussi doit-on sérieusement apprécier son rôle prédisposant. Hetenyi (1953) estime que pas une maladie n'accompagne aussi souvent l'athérosclérose que le diabète. Sous ce rapport pourtant, la plupart des auteurs mettent en première place l'hypertension artérielle dont l'association avec l'athérosclérose dépasse de beaucoup en fréquence l'association de celle-ci au diabète. Selon les données cliniconécropsiques de Warren (1938), sur 484 cas de diabète sucré on a trouvé dans 434 cas une athérosclérose grave. Staffieri (1952) a relevé que 70 % des diabétiques mouraient de sclérose artérielle. Scherf et Boyd (1955) affirment que chez 90 % des diabétiques malades de-

puis plus de 10 ans on constate l'athérosclérose. Autrefois, il n'y avait pas un développement aussi considérable de l'athérosclérose au cours du diabète qu'en ces dernières décennies, car la longévité des diabétiques a fortement augmenté en raison de l'efficacité du traitement à l'insuline. Si en 1919-1924 (avant l'ère de l'insuline), la mort des diabétiques, selon les données de Hetenyi, était dans 47,4 % des cas la conséquence d'un coma à un âge relativement jeune et seulement dans 13,3 % celle de l'athérosclérose (à un âge avancé), en 1937-1947 ces indices respectifs étaient inversés : le coma était cause de la mort dans 5,6 % des cas et l'athérosclérose, dans 68,2 %. Clawson et Bell (1949) sur 50 000 autopsies ont trouvé la sclérose coronarienne dans 10 % des cas chez des non-diabétiques (hommes) et dans 19,5 % chez des diabétiques, c'est-à-dire que selon ces données, le diabète augmente la fréquence de l'athérosclérose coronarienne presque de deux fois (et cette différence est encore plus marquée chez les femmes, 5,8 % contre 17,4 %). Joslin, qui analysa les causes de mortalité de 18 055 diabétiques sur une période de 60 ans communique également que de 1898 à 1914, 64 % succombèrent à un coma et 17,5 % à des lésions vasculaires ; dans la période de 1922 à 1936, c'est-à-dire au cours des premières années d'emploi de l'insuline, 8,3 % des malades moururent d'un coma et 54,4 % de lésions vasculaires ; en 1956-1957, le premier indice est tombé à 1,1 % et le second s'est élevé jusqu'à 77,7 % en raison, évidemment, du net allongement de la durée de vie.

L'augmentation de la fréquence de l'athérosclérose dans le diabète sucré et particulièrement son nivellement entre hommes et femmes sont confirmés par d'autres statistiques (F. Feldman et Jr. Feldman, 1954).

Liebow et Hellerstein (1949) font connaître une statistique de fréquence de l'athérosclérose dans le diabète selon les données d'autopsies : alors que dans les groupes témoins (malades non diabétiques âgés de plus de 40 ans) l'athérosclérose coronarienne était relevée, selon les données de différents auteurs, dans 8,2 à 37 % des cas, en présence de diabète elle était constatée pour les mêmes tranches d'âge dans 45 à 74 % des cas. La fréquence de l'infarctus du myocarde dans les groupes témoins s'échelonnait de 2 à 23 % et chez les diabétiques, de 19,6 à 64 % des cas.

En prenant pour base l'étude de 1 599 autopsies de diabétiques, Bell est arrivé à la conclusion que lorsque le diabète s'était développé chez des personnes de moins de 40 ans, les atteintes athéroscléreuses des vaisseaux se trouvaient dans une forte mesure liées à cette maladie, alors qu'à l'âge de 40-60 ans, le diabète n'était pas un facteur déterminant d'athérosclérose. Bell cite des données surprenantes concernant l'association des affections vasculaires des membres inférieurs au diabète : elles étaient 53 fois plus fréquentes que chez les non-diabétiques.

On sait que le propre du diabète est de frapper spécifiquement les vaisseaux de certaines régions. Aux lésions diabétiques vasculaires, outre les atteintes des vaisseaux rénaux décrites par Kimmelstiel et Wilson, on peut ajouter les modifications particulières des fins vaisseaux du fond d'œil (Dry et Hines, 1941), ainsi que la gangrène diabétique des membres, affection bien connue qui ne dépend pas uniquement de l'atteinte athéroscléreuse des artères, mais repose aussi sur des modifications spécifiques, l'angiopathie diabétique (Lundback, 1957). Notant dans le diabète cette tendance élective à la lésion du système vasculaire, nous pouvons nous représenter que, dans une certaine mesure, cette influence s'étend à certains chaînons du processus pathologique à la base de l'athérosclérose, ce qui détermine la fréquence de cette maladie dans le diabète. Il est possible qu'ici jouent un rôle des perturbations biochimiques dans la paroi vasculaire provoquées par un dérèglement trophique des vaisseaux. En conséquence, il faut accorder une sérieuse attention aux altérations de la composition des lipides sanguins dans le diabète.

C'est chose connue que le diabète s'accompagne en règle générale d'hypercholestérolémie. Selon les données de Hoffman et Barah, on observe dans cette maladie une augmentation de la fraction des β-lipoprotéines. On cite des données selon lesquelles, dans le diabète, les lipoprotéines appartiennent à la même classe (d'après Gofman) à laquelle appartiennent la plupart des lipoprotéines dans l'athérosclérose (Sf 10 à 30). D'après les données de L. Miasnikov (1963) concernant 100 diabétiques, on observe généralement une modification de l'indice $\frac{\text{cholestérol}}{\text{phospholipides}}$ dans le sens de son augmentation, ce qui est également propre à l'athérosclérose. Cheikman (1960) a fait part de même d'un grand nombre de données confirmant de fortes altérations de la composition des lipides dans le diabète de même sens que dans l'athérosclérose mais beaucoup plus accentuées. Dans ces recherches biochimiques, nous trouvons donc dans une grande mesure l'explication de la nature de l'influence prédisposant à l'athérosclérose, découverte dans le diabète. Nul doute que le régime riche en graisse, qui est habituellement prescrit contre le diabète, peut par lui-même favoriser l'apparition de l'athérosclérose. Dans le diabète, il est nécessaire de tenir compte aussi d'autres influences favorisant l'athérosclérose, ce sont les troubles du processus d'oxydation (s'exprimant par une tendance à la cétose et à l'acidose), l'hyposécrétion de facteur lipocaïque par le pancréas lésé, la perturbation de l'absorption et de l'assimilation de la choline, laquelle est nécessaire à la phosphorylation des glucides dans le foie et la paroi intestinale et joue un certain rôle dans la formation des phospholipides.

Le problème de l'*association de l'athérosclérose à l'obésité* est

extrêmement important pour bien comprendre l'étiologie de l'athérosclérose. L'impression produite à ce sujet, de même qu'en ce qui concerne les conditions d'alimentation, est assez disparate. On rencontre si souvent l'athérosclérose, surtout coronarienne, à côté de l'embonpoint, qu'involontairement on associe de façon étroite l'obésité et l'athérosclérose pour ce qui est de leur origine. Comme nous l'avons dit plus haut, la constitution hypersthénique contribue, sans aucun doute, au développement de l'athérosclérose. La prédominance parmi les athéroscléreux de sujets corpulents et parfois même gras crée l'impression qu'ils sont hypersthéniques. Mais, comme nous l'avons vu, l'athérosclérose est également rencontrée chez les normosthéniques ; elle n'est pas rare non plus (et même sous une forme grave) chez les asthéniques, par conséquent, chez des personnes qui produisent plutôt l'impression d'être maigres. Evidemment le problème du lien entre l'athérosclérose et l'obésité exige une connaissance plus précise des faits. Voici quelques références aux travaux relatifs à cette question. Wilens (1947) qui a étudié le problème du lien entre l'athérosclérose et l'alcoolisme relève la prédominance de personnes corpulentes parmi les malades atteints d'athérosclérose prononcée. Plusieurs auteurs tchèques, Fodor, Vivrjik et Felet (1960), sont également parvenus à cette conclusion que l'excès de poids favorise le développement de l'athérosclérose (à côté d'autres facteurs). Toutefois, sur ce sujet on peut indiquer des résultats d'observations contradictoires. Ainsi, Rosenthal (1934) a trouvé, d'après des données d'autopsies, que l'athérosclérose n'avait aucun rapport avec l'obésité. Faber et Lund (1949), par leurs recherches morphologiques, n'ont pu établir de corrélation nette entre le degré de l'athérosclérose et le volume des stocks graisseux de l'organisme. A propos de ces données anatomopathologiques, on peut objecter qu'à l'autopsie on a souvent affaire à des malades décédés après avoir plus ou moins longtemps souffert d'affections graves ayant fait diminuer leurs réserves de graisse. Mais voici un témoignage de Wright, Marple et Beck (1954) reposant sur une étude d'ensemble des malades ayant eu un infarctus du myocarde aux Etats-Unis : la moitié d'entre eux étaient à grouper dans la catégorie des personnes moyennement grasses, environ un quart, dans la catégorie des personnes grasses, et environ un quart, dans celle des dénutris. Par conséquent, il n'y a pas de lien spécial entre cette forme de lésions athéroscléreuses et l'obésité.

Enfin, on peut s'appuyer sur les données d'un investigateur des problèmes de l'athérosclérose aussi connu que Keys. Selon Brožek et Keys (1957), les valeurs étant standardisées en raison des dimensions du corps et de l'âge, le poids des athéroscléreux coronariens ne s'écarte pas des valeurs calculées pour le groupe témoin de sujets sains, ce qui a incité les auteurs à récuser tout rapport entre l'athérosclérose et l'obésité.

Permettez-moi d'attirer l'attention sur une contradiction singulière qui surgit devant les adeptes de la théorie alimentaire de l'étiologie de l'athérosclérose. On sait que dans la plupart des cas, l'obésité a une origine alimentaire. L'expérience courante montre que l'on grossit quand on absorbe beaucoup de corps gras avec les aliments. Certes, les facteurs endogènes (régulation neurohumorale du métabolisme lipidique) jouent un grand rôle dans la genèse de l'obésité en tant que maladie. Mais la corpulence et l'épaisseur de la couche adipeuse dans leur forme modérée sont déterminées avant tout par les conditions d'alimentation. Quand le malade demande au médecin la cause pour laquelle il a grossi, celui-ci attire avec raison son attention sur une suralimentation éventuelle. En ce sens, les réserves graisseuses de l'organisme peuvent jusqu'à un certain point être un indice de l'alimentation. Si l'athérosclérose résultait directement d'un excès de graisses alimentaires, il semble qu'il devrait y avoir une corrélation suffisante entre l'athérosclérose et la grosseur du sujet, ce qui n'est nullement le cas, comme nous l'avons vu, ou bien n'est exprimé que vaguement.

Chose curieuse, Keys, qui nie toute corrélation entre la tendance à l'embonpoint et la fréquence de l'athérosclérose, appartient au nombre des savants qui par leur apport ont fait le plus pour justifier cette thèse — que l'athérosclérose résulte d'une alimentation trop riche en graisse. On se demande ce qui empêcherait une alimentation trop riche en cas d'obésité de favoriser aussi le développement de l'athérosclérose ? Ou bien encore pourquoi serait-ce l'athérosclérose et non l'obésité qui se développerait lorsque le régime abonde en lipides ? Or, si on se refère de plus en plus au rôle des troubles neurohormonaux pour expliquer l'origine de l'obésité, ce sur quoi le clinicien hongrois Hetenyi (1953) a particulièrement insisté, il semble que pour expliquer la genèse de l'athérosclérose on ait encore moins de raison de se borner aux lipides alimentaires et qu'il soit nécessaire de comprendre largement le processus pathologique et d'assigner une place importante, mais seulement secondaire et non principale, à la consommation de graisse animale et de cholestérol.

Ainsi, dans les rapports entre l'obésité et l'athérosclérose la théorie alimentaire de l'étiologie de l'athérosclérose se heurte à certaines difficultés. Indiquons que l'obésité favorise grandement l'hypercholestérolémie dans l'athérosclérose (fig. 13).

Parmi les autres maladies du métabolisme, il faut signaler la *lithiase biliaire*. D'après les impressions empiriques des cliniciens, l'association de cette maladie à l'athérosclérose est fréquente, mais ces données n'ont pas été vérifiées par une étude statistique spéciale. Souvent, les calculs biliaires ont une composition et une origine complexes et leur apparition ne dépend pas toujours de troubles du métabolisme cholestérolique général ; l'athérosclérose non plus

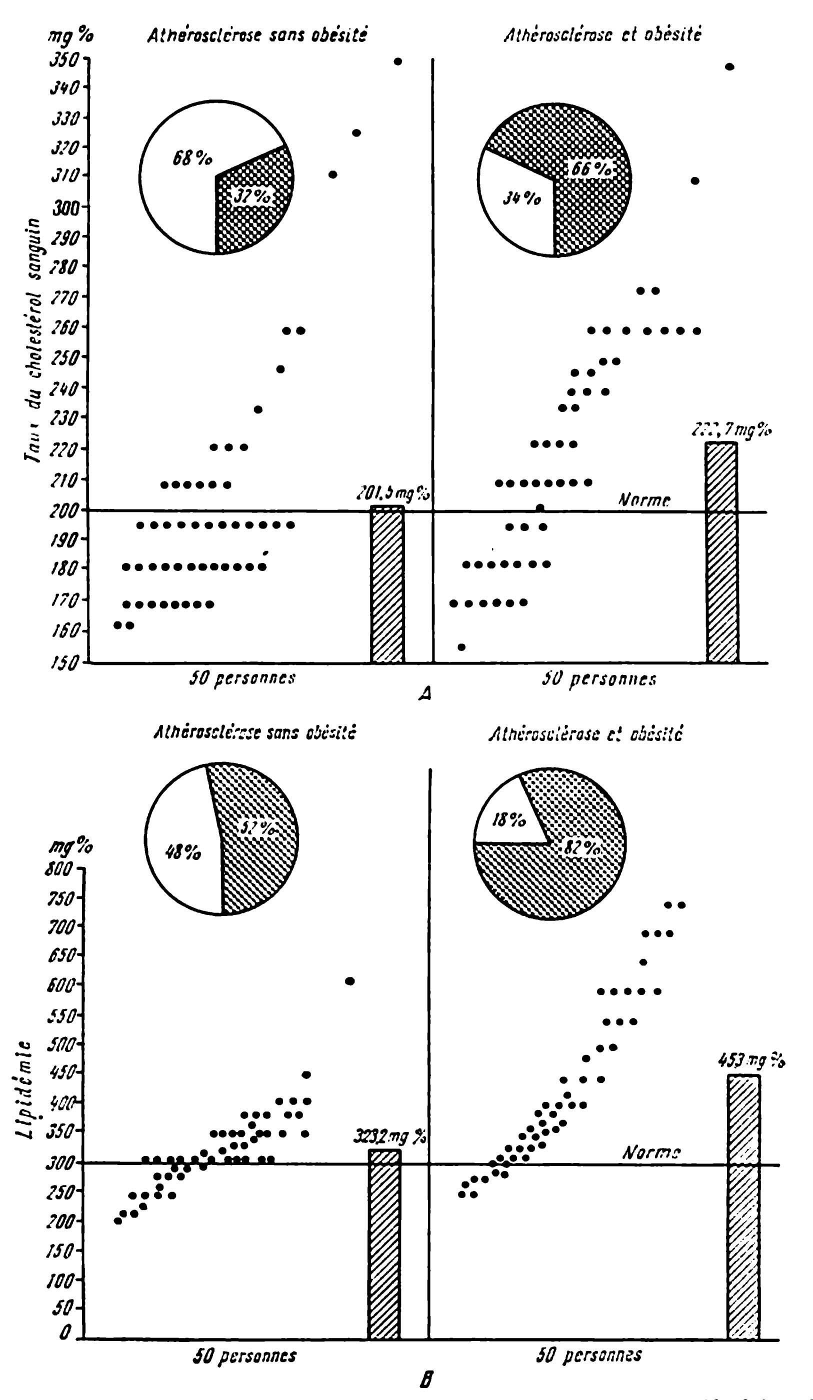


Fig. 13. Influence de l'obésité sur le taux des lipides sanguins dans l'athérosclérose (d'après Pronine, 1961) :

A — taux du cholestérol sérique chez les malades (segment hachuré) ; *B* — taux des lipides totaux dans le sang des malades ; les colonnes représentent les valeurs moyennes

ne peut être réduite à ceux-ci. Aussi doit-on plutôt estimer que les deux maladies ont dans leur étiologie et pathogénie des aspects communs et d'autres entièrement différents. Ces deux affections sont reliées par une prédisposition constitutionnelle, la constitution hypersthénique, pycnique étant relevée dans l'une et l'autre maladie, en tout cas à un âge avancé au moins dans la moitié des cas (Tchernoroutzki).

On sait encore moins à quel point on peut parler du *rôle prédisposant de la goutte* à l'athérosclérose. Les deux maladies ont un développement plutôt autonome, mais connaissent, sans aucun doute, certaines prémisses métaboliques, constitutionnelles et héréditaires communes (Thannhauser, 1929). Si on peut se référer à l'opinion de Minkovsky, selon qui « dans l'écrasante majorité des cas les goutteux deviennent relativement tôt athéroscléreux », on connaît d'autre part de nombreux cas de goutte à évolution grave sans aucune manifestation d'athérosclérose.

L'*hypothyroïdie* est une des maladies qui contribuent de façon certaine au développement de l'athérosclérose. Déjà, Abrikossov (1904) et plus tard Rössle (1920) et d'autres pathologistes avaient noté que, dans le myxœdème, on observait une athérosclérose grave. Un fait d'une importance particulière c'est que dans le myxœdème on observe des lésions athéroscléreuses accusées dès la jeunesse et même l'enfance (Hoelzer, 1940). Kountz (1950) a décrit chez les myxœdémateux des cas d'atteintes graves de l'aorte suivies de la rupture de celle-ci. Laubry (1924) fait part de troubles coronariens et d'infarctus du myocarde dès la jeunesse chez les myxœdémateux. Schaub (1958) cite dans son aperçu général des données sur 59 malades avec hypothyroïdie : 12 d'entre eux présentaient les signes d'une athérosclérose générale, 17 ceux d'une sclérose de l'aorte, 3 d'une insuffisance coronarienne et 16 d'hypertension. Les résultats des observations de Blumgart et coll. (1953) sont en contradiction avec ces données ; ces auteurs ont montré que chez les malades thyroïdectomisés pour une raison ou pour une autre, on ne constate pas de tendance au développement de l'athérosclérose, malgré l'hypercholestérolémie. On ne peut être d'accord avec ces auteurs que pour la partie de leurs affirmations où il est question de la rareté des crises angineuses après thyroïdectomie (voir explication au chapitre *Traitement*).

L'intensification des processus athéroscléreux lorsque s'affaiblit la fonction thyroïdienne est probablement en rapport avec de fortes altérations de la composition des lipides sanguins (hypercholestérolémie).

Du point de vue de l'étiologie de l'athérosclérose, la question de sa *combinaison* avec l'hypercholestérolémie familiale essentielle ou *xanthomatose* est du plus haut intérêt. Cette maladie, on le sait, se rencontre dès le jeune âge. Outre l'hypercholestérolémie qui atteint parfois un degré fantastique, on observe sur la peau du vi-

sage (surtout sur les paupières) et quelquefois en d'autres parties du corps des dépôts en foyers de cholestérol avec réaction mésenchymateuse singulière sous forme de groupes de « cellules xanthomateuses ». La xanthomatose s'accompagne souvent d'une « cirrhose cholestérolique du foie », ainsi que d'infiltrats xanthomateux dans différents organes, dont l'hypophyse, la moelle osseuse, etc., ce qui a pour conséquence l'apparition de syndromes cliniques neuro-endocriniens. On a des données sur le caractère héréditaire de cette maladie (selon le type dominant). Il ne fait aucun doute que les perturbations du métabolisme cholestérolique en soient à la base. La xanthomatose est un brillant exemple de ce qu'une hypercholestérolémie accentuée s'associe à des dépôts locaux de cholestérol dans les tissus. Il est vrai qu'on décrit des cas isolés de xanthomatose à cholestérolémie faible, mais dans de tels exemples on n'est pas sûr que l'hypocholestérolémie soit un état constant et non temporaire, se substituant à une hypercholestérolémie passée. En tout cas, l'« hypercholestérolémie familiale essentielle » peut être considérée à bon droit comme une manifestation importante de la « diathèse cholestérolique » (Khalatov) qui est à la base de la maladie.

Une question se pose tout naturellement : dans quelle mesure la xanthomatose nous aide-t-elle à élucider l'origine de l'athérosclérose ? Sur le plan théorique, la xanthomatose peut être comme la confirmation de la liaison existant entre l'hypercholestérolémie et les dépôts lipoïdiques dans les tissus, d'autant plus qu'on a trouvé une coïncidence significative dans le temps entre l'apparition de xanthomes cutanés et la hausse de l'hypercholestérolémie. Il s'ensuit que dans l'athérosclérose de telles corrélations sont possibles. Etant donné que les troubles généraux du métabolisme lipidique et la courbe d'hypercholestérolémie qui les réfléchit précèdent ordinairement l'apparition de xanthomes cutanés, il est des raisons de croire que ces derniers, c'est-à-dire les dépôts tissulaires de cholestérol, sont le résultat de ces troubles et, entre autres, de l'hypercholestérolémie. D'où cette conclusion logique que dans l'athérosclérose également l'hypercholestérolémie fréquemment observée doit précéder les dépôts lipidiques dans les parois artérielles, c'est-à-dire dans une certaine mesure les provoquer. Il est vrai que la composition des lipides dans les nodosités xanthomateuses est quelque peu différente de celle des plaques athéroscléreuses, mais cette différence n'est pas assez grande pour s'en servir contre l'analogie mentionnée. Indiquons à ce propos que dans l'hypercholestérolémie essentielle et la xanthomatose on relève dans le sang une augmentation de la fraction des β-lipoprotéines, de même que dans l'athérosclérose, et de la même classe d'après Gofman (Sf 10 à 20, voir les données de Schettler et d'autres).

Une question plus essentielle se pose : la xanthomatose est-elle souvent associée à l'athérosclérose ? Si cette association est fré-

quente et si elle est la règle, c'est que manifestement les processus pathologiques à la base de l'athérosclérose et de la xanthomatose sont proches par leur nature. Si cette association n'apparaît pas fréquente et régulière, c'est que, de toute évidence, malgré certains traits de ressemblance dans leurs manifestations, les deux formes pathologiques sont d'une nature différente. Pour trancher la question, la fréquence d'une forme typique et facilement diagnosticable, telle que les crises angineuses, peut avoir de l'importance.

Voici quelques données à ce sujet. En 1926, sur 16 malades atteints d'hypercholestérolémie essentielle, nous avons relevé des accès d'angine de poitrine chez 12 ; sur 24 malades atteints d'hypercholestérolémie familiale Schettler a constaté des xanthomes cutanés chez 11 et des crises angineuses chez 18. L'exposé de Adlersberg (1955) donne 50 % de malades atteints d'hypercholestérolémie essentielle souffrant d'accès d'angine de poitrine.

L'aperçu de Wilkinson (1948), où sur un total de 159 personnes examinées parentes de 30 malades atteints de xanthomatose n'en figure qu'une seule souffrant d'angine de poitrine, est en pleine contradiction avec ces données. A l'exception de cette étude, l'écrasante majorité des observations relève dans l'hypercholestérolémie essentielle et la xanthomatose une tendance marquée à la sténocardie.

Pour ce qui est des données nécropsiques, elles parlent de même sans conteste d'un développement important dans l'hypercholestérolémie essentielle des altérations athéroscléreuses, surtout des coronaires. On a décrit chez des autopsiés des lésions oblitérantes des coronaires, type infarctus du myocarde, même dans l'enfance. Schettler et coll. (1957) citent un cas d'infarctus du myocarde chez une fillette de 9 ans. On peut trouver dans les ouvrages médicaux la description d'altérations morphologiques graves de l'aorte et des grosses artères de type élastique, typiques de l'athérosclérose dans sa phase active, aussi bien dans l'hypercholestérolémie essentielle que dans ce qu'on appelle l'hyperlipémie essentielle, forme dans laquelle une énorme quantité de graisse neutre se trouve dans le sang (cf. par exemple le cas de Brehmer et Lübbers, 1950).

Il découle de ce que nous venons de dire que dans ces états l'athérosclérose a une forte tendance à se développer. Par conséquent, les troubles métaboliques et humoraux jouent réellement un rôle important dans l'étiologie de cette affection. L'exemple de ces maladies montre une liaison réelle entre l'athérosclérose et le métabolisme des lipides. Et, fait significatif, le développement de ces formes ne dépend en aucune mesure du caractère de l'alimentation. Les confrontations citées ne limitent-elles pas le rôle du facteur alimentaire dans l'origine de l'athérosclérose ?

La question est de savoir si les *autres maladies évoluant avec hypercholestérolémie* telles que la néphrose et les affections hépatiques ne renforcent pas la tendance à l'athérosclérose. Il est notoire

que dans la *néphrose* on observe une hypercholestérolémie exceptionnellement élevée dépassant de loin celle qui est observée dans les autres états pathologiques. On pourrait dans cette maladie, comme on l'a constaté dans le diabète, s'attendre à une grande fréquence et à une expression marquée des atteintes athéroscléreuses. Sans doute, la lipoïdose de l'intima de l'aorte et d'autres artères se rencontre parfois dans la néphrose (glomérulonéphrose) sous une forme accentuée, sous l'aspect d'amas de lipides et de cholestérol, mais on ne remarque pas de réaction mésenchymateuse essentielle avec formation de plaques. Etant donné que dans cette maladie la perméabilité vasculaire souffre également, on se représente aisément que la lipoïdose par néphrose est plutôt le résultat d'un dépôt passif de lipides passant du réseau sanguin sursaturé dans les couches traversables de l'intima avec imbibition de la paroi vasculaire, accompagnée de certains phénomènes régressifs mais sans état réactionnel caractéristique de l'athérosclérose, remaniement de la structure de la paroi et, aux stades avancés, ulcération de celle-ci. Fait caractéristique dans la néphrose, selon Gofman, le sang est surchargé de lipoprotéines non de classe Sf 10 à 20, aux propriétés athérogéniques fortement prononcées, mais de classe Sf 20 à 40, moins actives sous ce rapport. En outre, dans la néphrose en même temps qu'augmente brutalement le taux du cholestérol sanguin, augmente celui des phospholipides, comme l'ont montré les données de Joukova (1963), collaboratrice de l'Institut de Thérapeutique (fig. 14 et *Tableau 4*). Par conséquent, l'indice $\frac{\text{phospholipides}}{\text{cholestérol}}$, diminué

Tableau 4

Données comparatives sur le taux du cholestérol et des phospholipides dans l'athérosclérose et les néphroses

	Nombre de malades	Cholestérol (en mg %)	Phospholipides (en mg %)	Indice $\frac{\text{phospholipides}}{\text{cholestérol}}$
Athérosclérose (cholestérol sérique moins de 500 mg %)	23	237±17,3	208±12,7	0,95±0,08
Syndrome lipoïdo-néphrotique (cholestérol sérique moins de 500 mg %) . .	11	338±11,4	404±22,2	1,19±0,05
Syndrome lipoïdo-néphrotique (cholestérol sérique plus de 500 mg %) . . .	8	638±41,4	511±38,0	0,81±0,06

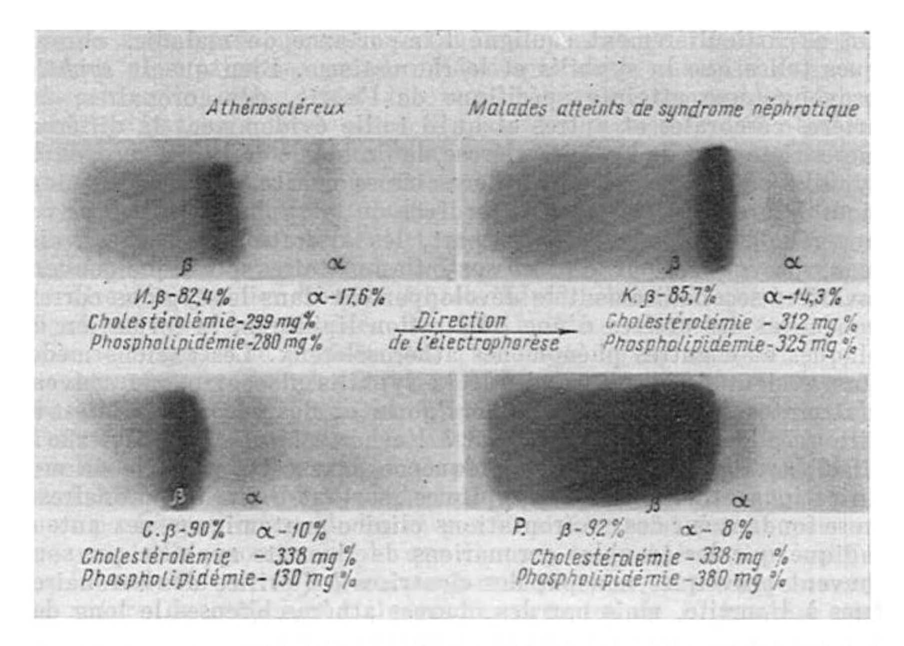


Fig. 14. Données comparatives sur le taux du cholestérol et des phospholipides dans l'athérosclérose et les néphroses

dans l'athérosclérose (ce qui est interprété comme une des conditions favorisant l'infiltration des parois artérielles par le cholestérol), ne varie pas.

Il importe de signaler que les diverses *autres dysprotéinémies* (dans la maladie myélomateuse par exemple), où l'on note une accumulation dans le sang de complexes protéiques macromoléculaires, n'ont aucune importance dans la prédisposition à l'athérosclérose (Spain et d'autres, 1956).

En ce qui concerne les *affections hépatiques*, elles ne jouent pas non plus de rôle dans la prédisposition à l'athérosclérose. Grant et coll. (1959) à l'autopsie de 123 malades ayant succombé d'une cirrhose hépatique ont trouvé un infarctus du myocarde (ou ses séquelles) seulement dans 3,3 % des cas contre 11,4 % dans le reste des matériaux d'autopsies (1 373 cas). Même les formes d'affections hépatiques à évolution lente avec ictère prononcé et par conséquent hypercholestérolémie de rétention, les cirrhoses biliaires du foie par exemple, n'accusent pas d'association fréquente à une athérosclérose active. Ces exemples montrent qu'en elle-même la rétention de cholestérol dans le sang n'est pas encore une condition suffisante au développement de l'athérosclérose.

Les *maladies infectieuses* subies dans le passé ont été également considérées parfois comme des facteurs favorisant l'athérosclérose.

On a particulièrement souligné l'importance de maladies chroniques telles que la syphilis et le rhumatisme. Bien que la *syphilis* provoque une atteinte spécifique de l'aorte, des coronaires, des artères cérébrales et autres et qu'il faille évidemment la différencier strictement de l'athérosclérose, le problème de l'influence de la syphilis sur la genèse de l'athérosclérose mérite une grande attention. D'une part, les formes tardives de la syphilis évoluent avec hypercholestérolémie, d'autre part, les altérations des gros vaisseaux provoquées par le processus inflammatoire spécifique peuvent favoriser secondairement le développement dans les régions correspondantes des artères d'une infiltration lipidique, la formation de plaques et d'autres phénomènes athéroscléreux. Les anciens médecins avaient déjà remarqué que la syphilis s'accompagne souvent d'atteintes scléreuses graves de l'aorte et des coronaires, c'est-à-dire qu'elle se combine aisément à l'athérosclérose. Khvilivitzkaïa (1940) souligne également la fréquence dans cette maladie de modifications athéroscléreuses typiques, surtout dans les coronaires ; en se fondant sur des confrontations clinico-anatomiques, cet auteur indique que les troubles coronariens de l'aortite syphilitique sont souvent provoqués non par des cicatrices à l'orifice des coronaires dues à l'aortite, mais par des plaques athéroscléreuses le long des coronaires.

Le rôle du *rhumatisme* dans le développement de l'athérosclérose est plus vague. Par analogie avec ce que nous venons de dire de la syphilis, on pourrait s'attendre à ce que les vascularites rhumatismales favorisent le développement de l'athérosclérose, d'autant plus que l'importance des altérations du collagène et des structures fibreuses des parois vasculaires dans la pathogénie de l'athérosclérose attire toujours plus d'attention et qu'on pourrait même rapprocher ces deux aspects comme des formes différentes de collagénose.

On s'est, à maintes reprises, demandé si l'« artériosclérose » n'était pas un « rhumatisme vasculaire ». En particulier, c'est le point de vue mis en avant par certains cliniciens français. Toutefois, à la différence de la syphilis, l'association de l'athérosclérose (au sens strict du mot) au rhumatisme est apparemment rare.

Facteurs qui déclenchent la maladie

Quand on aborde d'une façon critique le problème de l'étiologie de l'athérosclérose, il est difficile de se prononcer avec certitude sur les causes véritables et directes de cette affection. Comme il découle des données que nous venons de mentionner, de nombreux facteurs jouent un rôle indiscutable dans l'origine de la maladie, principalement en ce sens qu'ils l'intensifient, accélèrent son développement et renforcent la fréquence de ses manifestations, etc. Mais chacun

des facteurs « prédisposants » examinés, pris en particulier, ne suffit pas pour faire comprendre l'étiologie de la maladie dans son ensemble. En effet, il est incontestable qu'on trouve des lésions athéroscléreuses actives précoces chez des personnes qui n'ont ni une prédisposition héréditaire ni une constitution hypersthénique, qui ne souffrent et n'ont jamais souffert ni de diabète, ni d'obésité, ni de goutte, ni de xanthomatose et qui, par ailleurs, ne sont pas des fumeurs. Par conséquent, tout en ayant une importance essentielle pour la compréhension de l'athérosclérose, ce que nous venons de dire (en premier lieu, le facteur héréditaire ainsi que la liaison régulière avec des troubles du métabolisme cholestérolique) est loin de résoudre le problème de l'étiologie de la maladie.

Ajoutés aux données de l'épidémiologie, ces facteurs acquièrent déjà une plus grande importance. Ils nous mettent en face d'une question directe : quelle est concrètement la cause de l'athérosclérose chez un si grand nombre de personnes qui en sont atteintes ? Mais on sait qu'en médecine les questions directes qui nous sont posées par nos malades et par l'opinion publique ne peuvent recevoir une réponse simple que lorsque le problème de l'origine de la maladie est déjà résolu scientifiquement. Malheureusement, la nature de certaines maladies importantes de l'humanité contemporaine n'est pas encore entièrement élucidée. C'est le cas du cancer par exemple. Dans une certaine mesure, le problème de l'athérosclérose n'est pas non plus entièrement résolu. Dans ces conditions, au lieu d'une réponse simple et directe, on est obligé de recourir à des explications plausibles, c'est-à-dire qui nous semblent le plus justes au niveau actuel de nos connaissances. Il est clair que dans de telles conditions, les notions sur la nature de la maladie peuvent être, selon les spécialistes, différentes, sinon sur tous les points, du moins sur un grand nombre. C'est ainsi que se forment des théories ou hypothèses sur le problème. Voici quatre points de vue sur l'étiologie de l'athérosclérose qui peuvent être formulés de la façon suivante.

1. La maladie est due à des particularités génétiques du métabolisme qui pour l'instant restent inexpliquées et exigent de nouvelles méthodes de recherches au niveau de la biochimie cellulaire ; au cours de la vie, ces troubles se manifestent et s'intensifient ; il est possible qu'ils soient historiquement dus aux formes d'existence de l'homme moderne (avec transmission héréditaire des influences). Ce point de vue est avancé par certains généticiens allemands et américains, mais n'est pas partagé par les cliniciens.

2. Les causes de cette maladie répandue de l'humanité contemporaine se rattachent aux conditions de vie, mais elles peuvent être *diverses* selon les cas (chez les uns, certaines causes seront prééminentes ; chez d'autres sujets, d'autres) ; la *combinaison de différents facteurs est à la base de la maladie*. C'est en particulier

ce point de vue que soutient Schettler, auteur d'une importante monographie sur l'artériosclérose.

3. La cause de l'athérosclérose est la consommation excessive dans de nombreux pays du monde de graisse animale et de produits riches en cholestérol, ce qui entraîne dans l'organisme des troubles du métabolisme lipidique et la lipoïdose des parois vasculaires, surtout en présence de tels ou tels facteurs prédisposants, en particulier du peu d'activité physique. Cette théorie peut être qualifiée d'alimentaire. Ses adeptes les plus conséquents sont Keys et, en U.R.S.S., Ilinski.

4. L'athérosclérose est une maladie causée par des troubles progressivement accumulés de la régulation nerveuse et neuro-endocrinienne du métabolisme lipidique (ainsi que par l'état des parois vasculaires mêmes, cf. chapitre *Pathogénie*). Elle est provoquée par les conditions de vie de l'humanité contemporaine, plus exactement par celles d'entre elles qui ont une action défavorable sur le système nerveux et conduisent à des réactions inadéquates de celles de ses fonctions qui sont en relation avec le métabolisme lipidique et la trophicité des parois vasculaires. Cette théorie de l'étiologie pourrait être conventionnellement qualifiée de nerveuse ou, plus exactement, de neurométabolique (A. Miasnikov, 1960).

Dans la suite, nous mettrons les deux derniers points de vue en regard avec les matériaux concrets obtenus par l'étude des malades mêmes.

La théorie alimentaire de l'athérosclérose découle directement de données expérimentales étant donné que l'athérosclérose, tout au moins dans ses principales manifestations morphologiques, peut, comme nous l'exposerons plus en détail au chapitre suivant, être reproduite régulièrement par la méthode notamment du nourrissement de certains animaux au cholestérol ou à certaines espèces de graisse. Cette théorie est aussi en accord avec les données mentionnées plus haut sur l'extension de l'athérosclérose qui révèlent une corrélation déterminée entre la fréquence de l'athérosclérose coronarienne et la consommation excessive de graisse et de cholestérol.

On peut noter aussi en faveur de cette théorie la tendance à une cholestérolémie élevée dans l'athérosclérose, bien que ce fait puisse être interprété autrement.

Un adepte conséquent de ce point de vue devrait répondre à la question de son patient sur la cause de son athérosclérose : « Vous avez absorbé trop de graisse animale ou de cholestérol avec vos aliments. » Dans cette réponse, la graisse ou le cholestérol est assimilé au plomb dans le saturnisme ou à l'alcool dans la cirrhose du foie correspondante. Pourtant, même dans le diabète, quand on a affaire à une importante concentration de sucre dans le sang, on n'affirme pas que la cause de cette maladie est la consommation excessive d'hydrates de carbone et que le diabète est la maladie des

personnes gourmandes de friandises, car nous savons que ce n'est pas la nourriture en elle-même qui est la cause de ce processus pathologique, mais un dérèglement du métabolisme du sucre dans l'organisme, lié à une sécrétion insuffisante d'insuline. De plus, quand nous interrogeons nos patients sur le caractère de leur alimentation, ils nous font rarement savoir qu'ils ont une inclination pour les mets gras, qu'ils mangent trop. Très souvent, la nourriture des athéroscléreux ne se distingue pas, tout au long de leur vie, par quelque chose de particulier. Une collaboratrice de Lang, Konovaltchik (1940), confrontant l'alimentation des athéroscléreux pendant leur vie et des données nécropsiques, a trouvé il est vrai que l'alimentation des malades coronariens se distinguait par un excès de produits tels que œufs, viandes grasses, beurre. Cette question a été particulièrement détaillée dans la monographie de Ilinski (1960), lequel a soigneusement examiné les conditions d'alimentation d'athéroscléreux graves au cours de leur vie ; par la suite, quand les malades succombaient, on appréciait chez eux le degré des altérations athéroscléreuses de l'aorte et des gros vaisseaux. L'auteur a trouvé que chez l'écrasante majorité des malades (chez 57 sur 63), dont la nourriture durant toute la vie ou au cours des dernières années avait été riche en graisse animale et cholestérol. on découvrait anatomiquement et histologiquement une athérosclérose progressive avec important dépôt de lipides dans l'endartère. L'auteur a relevé un tout autre tableau chez 44 malades dont la nourriture avait, soit toujours, soit au cours des dernières années, renfermé une faible quantité de graisse animale : chez la majorité de ces patients (27) on relevait un processus fibreux ancien, chez 14, une lipoïdose légère (« superposée à d'anciennes lésions fibreuses ») et chez 3 d'entre eux, une athérosclérose évolutive.

Tout en rendant leur dû à ces observations, nous devons remarquer cependant qu'elles ne parlent pas tant de l'importance des conditions d'alimentation dans la genèse de l'athérosclérose comme maladie que du rôle de la graisse et du cholestérol alimentaires dans l'apparition de nouveaux dépôts de cholestérol dans une paroi vasculaire déjà altérée par un processus scléreux, en d'autres termes, de l'importance du facteur alimentaire dans l'activation et l'aggravation de la maladie. Il serait tout aussi difficile de se servir de ces confrontations pour résoudre le problème de la genèse des processus pathologiques primaires survenant dans la paroi vasculaire que de chercher à démontrer l'origine alimentaire du diabète, par exemple en s'appuyant sur l'aggravation brusque de son cours à la suite d'un écart de régime et de l'absorption d'une grande quantité de sucre. Certes, une prise abondante de glucides favorise une progression brutale du diabète, mais ce fait ne suffit pas pour affirmer que le diabète est une maladie provoquée par un abus alimentaire d'hydrates de carbone. De même, l'athérosclérose peut avoir tendance à progresser quand la nourriture est riche en graisse et en cholesté-

rol, mais il ne s'ensuit pas que dès l'origine et du fait de sa nature même elle soit provoquée par ce facteur.

Du point de vue de ces remarques critiques, les cas tirés des observations d'Ilinski sont particulièrement édifiants : 6 malades chez lesquels, malgré l'abondance de graisse et de cholestérol dans les aliments au cours des dernières années de la vie, on ne trouva pas de lipoïdose à l'autopsie et 3 malades dont l'alimentation avait été pauvre en graisse pendant toute la vie et chez lesquels cependant on trouva à l'autopsie une athérosclérose progressive étendue. Ce sont précisément des exemples de ce genre qui limitent l'argumentation de la théorie alimentaire de l'athérosclérose et ce n'est pas sans raison que Ilinski écrit au sujet de ces observations : « L'athérosclérose peut se développer parfois aussi en dehors d'un excès de graisse animale et de cholestérol dans l'alimentation, en relation avec d'autres facteurs. » Quant à l'influence des graisses alimentaires et du cholestérol sur l'aggravation de l'athérosclérose, elle ne fait incontestablement aucun doute et c'est en ce sens, assurément, qu'il faut apprécier de la manière qui convient aussi bien les observations épidémiologiques d'ordre général que les observations cliniques.

L'autre théorie de l'étiologie de l'athérosclérose, « neurométabolique », ne nie pas l'importance des conditions d'alimentation, mais souligne que le facteur alimentaire joue un rôle dans la genèse de la maladie non en lui-même, mais seulement pour autant qu'il exige une certaine réaction régulatrice de la part de l'organisme. Quand la régulation fonctionne correctement, l'individu même qui absorbe depuis de longues années graisse ou cholestérol en abondance ne contracte pas d'athérosclérose. Si cette régulation est perturbée, il suffit d'une quantité normale, moyenne et même faible de graisse animale et de cholestérol alimentaires pour que l'assimilation de ces substances par l'organisme soit déréglée et qu'alors surgissent des conditions qui favorisent l'athérosclérose.

Par conséquent, même en tenant compte du rôle important de l'alimentation, on peut se représenter du point de vue de cette théorie que ce n'est pas l'alimentation qui est le maillon essentiel dans l'étiologie de l'athérosclérose, mais d'autres troubles plus complexes. De ce point de vue on comprend pourquoi, bien que certaines personnes consomment de la graisse animale ou du cholestérol en excès, les conditions de l'apparition de l'athérosclérose peuvent ne pas être créées chez elles tant que les systèmes qui règlent le métabolisme lipidique fonctionnent parfaitement. Nous avons observé un pêcheur de 50 ans habitant sur le littoral de la mer d'Okhotsk ; ses conditions de travail faisaient qu'il se nourrissait surtout de caviar à raison de 2 kg par jour et ce depuis 10 ans. On sait que le caviar est très riche en cholestérol, et cependant la cholestérolémie de notre pêcheur était normale et relativement faible ; on ne trouva chez lui aucun signe de dépôts locaux de cholestérol (dans la cham-

bre antérieure de l'œil par exemple), ni de signes d'athérosclérose. Apparemment le travail de cet homme, s'accompagnant de grands efforts physiques et cela dans les conditions d'un climat polaire, favorisait l'assimilation parfaite des lipides par l'organisme, si bien que ceux-ci n'étaient pas retenus dans le sang et ne se déposaient pas dans la paroi artérielle. Par conséquent, les réactions réglant le métabolisme, dans le cas considéré adéquates, permettaient une bonne assimilation des substances alimentaires.

En faveur de l'importance du facteur nerveux dans l'étiologie de l'athérosclérose, on peut avancer les faits suivants.

Premièrement, comme nous l'avons vu dans l'aperçu sur l'épidémiologie de l'athérosclérose, quand le travail s'accompagne d'une forte tension neuro-émotionnelle, il favorise sans conteste l'apparition de l'athérosclérose.

Deuxièmement, l'étude du dossier médical de personnes souffrant de diverses formes d'athérosclérose (surtout coronarienne) montre clairement le rôle du stress psychique et émotionnel dans son étiologie. Elucider cette question n'est possible, naturellement, qu'en considérant deux étapes dans l'histoire de la maladie : a) une longue période d'existence précédant de nombreuses années les premières manifestations aiguës d'athérosclérose sous forme d'angine de poitrine, d'infarctus du myocarde, d'apoplexie cérébrale, de troubles du rythme cardiaque dus à la cardiosclérose, etc. ; b) une période précédant directement l'apparition des troubles aigus susmentionnés. Cette façon de considérer l'anamnèse, d'une part, écarte cette objection qu'en relevant telle ou telle influence nerveuse dans la forme coronarienne ou telle autre de l'athérosclérose, nous avons affaire non aux causes possibles de la maladie même, mais à des impulsions, déclenchant ses manifestations (complications), et, d'autre part, crée, dans une certaine mesure, la possibilité de porter un jugement sur un stade plus ou moins précoce de la maladie.

Nous avons examiné suivant cette méthode 200 malades de l'Institut de Thérapeutique (hommes de 40 à 60 ans) et avons constaté que dans un passé éloigné (un an et plus avant la première manifestation aiguë de la maladie) de violents stress psycho-émotionnels étaient relevés dans 69 % des cas. Dans une autre catégorie de données relatives aux 6 mois précédant la forme aiguë de l'angine de poitrine ou de l'infarctus du myocarde par athérosclérose, les chocs psycho-émotionnels et les stress nerveux étaient encore plus fréquents ; on les notait dans 80 % des cas.

Chkhvatsabaïa, collaborateur de l'Institut de Thérapeutique, cite dans sa thèse des observations illustrant le lien étroit entre les émotions et l'infarctus du myocarde. Il nous donne des exemples démonstratifs que l'on ne peut ignorer dans l'étude de l'étiologie, tout au moins celle des formes actives de l'athérosclérose coronarienne. Les influences nerveuses peuvent être interprétées non comme facteurs étiologiques de l'athérosclérose en tant que maladie chroni-

que à évolution lente, mais comme facteurs complémentaires favorisant l'apparition de tels ou tels mécanismes pathologiques dans l'infarctus du myocarde (spasme vasculaire, thrombose, surmenage aigu du myocarde, stress sympatho-adrénalinique), en tout cas ces exemples disent l'importance des troubles nerveux dans la genèse de ces manifestations réelles de l'athérosclérose auxquelles le clinicien a affaire dans sa pratique.

Ces observations concordent pleinement avec les données dont font part certains auteurs étrangers (Habs, 1963). Nous pouvons lire dans leurs travaux qu'accès d'angine de poitrine, infarctus du myocarde ou troubles de la circulation cérébrale sont fréquents dans les périodes de travail intense et lourd de responsabilité, à la suite d'émotions, de chocs psychiques, etc. Certes, tous ces faits se rapportent plutôt à l'étiologie possible des formes aiguës de l'athérosclérose et non de l'athérosclérose en tant que maladie « muette », selon l'expression de Davydovski, et l'on ne sait s'il faut s'en servir comme argumentation de l'origine nerveuse des seuls mécanismes complémentaires participant à la pathogénie de ces manifestations aiguës, ou s'ils doivent être considérés comme la cause de la maladie même, étant donné que leur importance dans la pathogénie de ces aggravations du processus athéroscléreux même est probablement très grande. J'estime que les manifestations aiguës de la maladie ne sont rien d'autre que des phases plus violentes et plus nettes de cette affection et que tous ces mécanismes pathogéniques que nous considérons comme réels dans la clinique des formes aiguës de l'athérosclérose (angine de poitrine, apoplexie, thrombose) constituent en fait l'essence même du mal en tant que processus pathologique complexe. C'est pourquoi, dans une mesure ou dans une autre, ils participent à la genèse de la maladie dans les phases « muettes » de son évolution. Aussi, tout en constatant le rôle étiologique du facteur nerveux pour les manifestations aiguës de l'affection, nous devons reconnaître par là même son importance pour l'athérosclérose en tant que maladie « muette ». Il ne faut pas imaginer que les facteurs qui engendrent les manifestations principales de ce mal, déterminantes pour la vie des malades, soient occasionnels et sans rapport avec la base même de la maladie ; ils sont, en effet, trop fréquents et trop réguliers.

C'est précisément en étudiant soigneusement le cours de la maladie de sujets athéroscléreux que les médecins expérimentés du passé s'étaient prononcés en faveur de son origine nerveuse. Déjà, Sokolski et Botkine tenaient l'athérosclérose pour une maladie nerveuse. Ostrooumov estimait que l'athérosclérose se développait sur un terrain de névrose vasculaire. Müller (1909) établissait une liaison entre l'extension prise par l'athérosclérose et les conditions changeantes de vie de l'humanité contemporaine : tension nerveuse, rythme de la circulation et cadence du travail toujours accélérés, excitabilité psychique accrue, vacarme toujours plus fort de l'en-

vironnement, etc. (et cela était dit il y a plus de 50 ans!). D'autres médecins européens de renom étaient du même avis (Bergman, Wenckebach). D'après Osler, la maladie coronarienne apparaît chez les personnes qui travaillent à plein rendement. Si on regarde (du point de vue de la théorie nerveuse de l'étiologie de l'athérosclérose) de nombreux calculs se rapportant à l'extension prise par la maladie dans différents pays du monde (et publiés par l'O.M.S.), on se rend compte qu'il est parfaitement possible de les expliquer non par la présence de graisse dans les aliments, mais dans une mesure non moins grande et peut-être même supérieure, par la tension nerveuse propre aux conditions de vie dans les divers pays.

Troisièmement, on peut apporter en faveur de la théorie neurogène de l'athérosclérose des matériaux concernant le taux du cholestérol et d'autres lipides sanguins. Certes, le taux du cholestérol sanguin (et celui des autres lipides et lipoprotéines) ne réfléchit pas tous les aspects de l'évolution du processus athéroscléreux, c'en est néanmoins un des maillons essentiels. Aussi l'influence du système nerveux sur les lipides et le cholestérol sanguins (et tissulaires, comme nous le verrons dans la partie expérimentale) permet-elle, dans une certaine mesure, de juger de l'influence du système nerveux sur le processus athéroscléreux, tout au moins en principe, dans le même sens que nous nous servons de ces données pour juger du rôle de l'alimentation. Schettler a raison de dire dans son exposé sur ce sujet (1953) qu'en attribuant un rôle causal dans la genèse de l'athérosclérose coronarienne aux modifications de la composition des lipides, nous pouvons par là même juger aussi par leur intermédiaire de l'influence du système nerveux.

On peut dire dans l'ensemble que dans tous les cas de tension nerveuse le taux du cholestérol sanguin augmente. Cette causalité a été étudiée par différents auteurs. Ainsi, Rosenman, Friedman et Carrol (1952) ont observé les variations de la cholestérolémie de deux groupes de personnes exerçant une profession qui exige une extrême tension nerveuse (chefs comptables) et ils ont noté une élévation nette de la cholestérolémie dans les périodes des bilans, où la tension nerveuse est maxima, alternant avec un taux faible du cholestérol sanguin dans les périodes d'accalmie. Quand ensuite la tension nerveuse augmentait à nouveau notablement, la cholestérolémie s'élevait derechef. Fort intéressantes sont les observations de Khalatov (1946), puis de Wertlake et coll. (1958) qui ont étudié le lien entre l'état émotionnel et le taux de la cholestérolémie chez des étudiants passant des examens : en période d'épreuves, le taux du cholestérol sanguin était sensiblement plus élevé que dans la période qui suivait. D'autres influences émotionnelles entraînent de fortes augmentations de la cholestérolémie ; elles ont été notées chez des artistes avant une première (Tchalissov, 1932). Après le sommeil, de même qu'après un repos prolongé, la cholestérolémie diminue (Dobreff, Peneff, Wittkower, 1936). Des observations très

significatives ont été faites où le taux de la cholestérolémie variait en fonction directe de l'état d'excitation ou de repos du système nerveux central obtenu par des drogues appropriées. Des données en ce sens ont été obtenues pour la première fois par nos collaborateurs à Moscou, puis Lewis et coll. (Etats-Unis, 1957) ont fait état de résultats proches. Notre collaboratrice Tsibekmakher (1955) a trouvé qu'une dose unique d'amphétamine de 20 mg provoquait chez les athéroscléreux une élévation du taux du cholestérol sanguin libre ou estérifié. Après une prise unique de 0,3 g de phénobarbital, le taux des fractions du cholestérol diminue. Par la suite, L. Miasnikov (1956) a également montré que l'administration de médicaments excitant le système nerveux (amphétamine et caféine) fait augmenter le taux du cholestérol sanguin, tandis que l'administration de médicaments renforçant l'inhibition (amobarbital et hydrate de chloral) le fait diminuer et cette baisse est d'autant plus marquée que le niveau initial du cholestérol était plus élevé. Le taux des phosphatides sanguins augmente aussi bien après une prise d'excitants que de somnifères. Des variations de lipémie sous l'influence de remèdes neurotropes ont été observées non seulement dans l'athérosclérose et la maladie hypertensive, mais aussi dans l'ulcère gastro-duodénal ; par conséquent, elles ne sont pas en rapport avec le caractère du processus pathologique.

Après dix jours d'administration d'amobarbital, L. Miasnikov a observé chez la plupart des athéroscléreux une baisse du taux du cholestérol sanguin, une élévation de celui des phosphatides, une diminution de l'indice $\frac{\text{cholestérol}}{\text{phosphatides}}$. Cet effet, de même que lors d'une prise unique, était surtout prononcé pour une cholestérolémie initiale élevée. 20 à 40 jours après la fin de la cure d'amobarbital, la lipémie revenait à son niveau de départ. Ces recherches montrent que des modifications fonctionnelles du cerveau, même de courte durée, exercent une action déterminée sur les lipides sanguins et que le renforcement de l'excitation ou de l'inhibition agit en sens inverse (fig. 15).

Ces données ne laissent aucun doute sur le fait que ce ne sont pas les aliments qui agissent sur le niveau du cholestérol sanguin (comme nous l'avons exposé plus haut, les surcharges alimentaires chez les personnes saines et les athéroscléreux n'agissent nullement sur la cholestérolémie ou, en tout cas, faiblement), mais l'état du système nerveux. Certes, cela n'exclut pas l'influence d'autres facteurs qui, à un degré ou à un autre, peuvent contrôler l'équilibre du cholestérol dans l'organisme.

Outre ce groupe de données, on peut noter les variations de la cholestérolémie lors d'influences directes sur le système nerveux central de l'homme ou dans les affections cérébrales. Ainsi, certaines atteintes organiques du cerveau s'accompagnent d'hypercholestérolémie : blessures cérébro-crâniennes (Boldyréva et Kolossova,

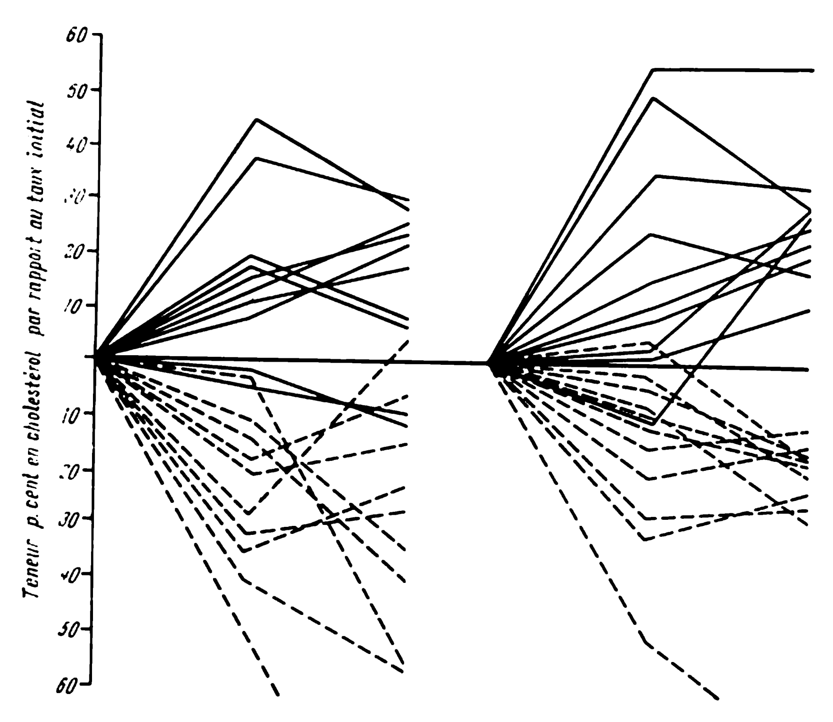


Fig. 15. Influence des remèdes neurotropes sur le taux du cholestérol sanguin chez les hypertendus et les athéroscléreux

Caféine : courbes du haut à gauche ; amphétamine : courbes du haut à droite ; amobarbital : courbes du bas à gauche ; hydrate de chloral : courbes du bas à droite

1944), contusions ou commotions cérébrales (Voline, 1945 ; Laptéva, 1956), épilepsie (Rokhline, 1948), lésions de l'hypothalamus (Razdolski, 1949), certaines tumeurs cérébrales (Mandelboïm, 1953). Koulkov (1932) a observé l'augmentation du taux du cholestérol du liquide céphalo-rachidien dans la paralysie générale et les méningo-encéphalites.

A titre d'objection générale contre la théorie neurogène de l'athérosclérose on pourrait se référer aux principes déjà mentionnés selon lesquels le rôle du « stress » nerveux consisterait non pas à provoquer l'athérosclérose en tant que maladie, mais seulement à stimuler son développement ou à susciter telle ou telle de ses complications ou manifestations. En particulier, le mécanisme nerveux peut être à la base de troubles vaso-moteurs favorisant l'athérosclérose. Selon la théorie de Ricker, les spasmes, les tensions fonctionnelles des parois vasculaires aggravent les modifications altératives de celles-ci et suscitent des altérations scléreuses. Selon la théorie de Huchard sur la présclérose, dans la première période de la maladie

et jusqu'à ses manifestations morphologiques, figurent les troubles fonctionnels parmi lesquels l'auteur souligne tout particulièrement l'hypertension artérielle. L'idée que l'hypertension artérielle est un facteur favorisant l'athérosclérose et ses formes actives est extrêmement répandue ; nous avons déjà éclairé sous tous les rapports le rôle indiscutable des troubles nerveux dans l'origine de l'hypertension artérielle. Mais en dehors de l'hypertension, nombre d'exemples montrent que la localisation des lésions athéroscléreuses chez l'homme est souvent déterminée par la charge fonctionnelle supportée par les artères de tel ou tel territoire vasculaire. Le rôle joué dans la genèse de l'athérosclérose par la charge fonctionnelle exercée sur la paroi artérielle a été étudié expérimentalement à fond, comme nous l'exposerons au chapitre suivant. C'est ainsi le cas pour l'importante question de la perméabilité vasculaire en tant que phénomène réversible et qui conditionne pour beaucoup la genèse de l'athérosclérose. Or, toutes ces influences sont déterminées dans une mesure importante par le fonctionnement de l'appareil nerveux lequel fait varier la tension intracrânienne, le tonus et le calibre des vaisseaux, comme l'état fonctionnel de leurs parois.

Certes, il est possible que le rôle du facteur neurogène dans l'étiologie de l'athérosclérose soit de déterminer précisément non pas le complexe anatomopathologique spécifique de signes, connu pour être l'athérosclérose, mais ses stades plus précoces, prescléreux pour ainsi dire. Mais ce facteur en perd-il pour cela de l'importance dans le développement de la maladie ? Au contraire, cela ne facilite-t-il pas notre compréhension de l'affection à sa période précoce quand en fait doivent agir les facteurs étiologiques ? Or, par ailleurs, nous avons vu que le mécanisme nerveux régissait incontestablement aussi la cholestérolémie, c'est-à-dire le facteur qui, conformément à l'opinion de la majorité des chercheurs, est étroitement lié à l'un des phénomènes les plus caractéristiques de l'athérosclérose : la lipoïdose de la paroi artérielle. Si on ajoute que la tendance aux thromboses, phénomène courant dans l'athérosclérose, est également liée au fonctionnement du système nerveux, comme nous le verrons plus loin en étudiant la pathogénie, la théorie neurogène de l'athérosclérose doit y gagner une plus grande attention.

* * *

Ainsi, l'étiologie de l'athérosclérose se présente actuellement comme un problème pas encore entièrement résolu malgré l'abondance des données recueillies dans de nombreux pays du monde. On peut admettre les thèses suivantes.

1. La prédisposition héréditaire, ainsi que les particularités constitutionnelles jouent un grand rôle dans le développement de la maladie.

2. Certaines maladies, classées en médecine parmi les « maladies du métabolisme » telles que le diabète, la xanthomatose, à un degré moindre l'obésité, la goutte, la lithiase biliaire et l'hypothyroïdie, favorisent le développement de l'athérosclérose, d'où il s'ensuit qu'il existe des particularités de métabolisme (cholestérolique en particulier) communes à tous ces états pathologiques.

3. Le tabac joue un rôle dans l'étiologie de l'athérosclérose en cela seulement qu'il prédispose aux angiospasmes.

4. Il faut reconnaître que les conditions d'alimentation, consommation exagérée de graisse animale et de cholestérol (qui en excès peut être synthétisé dans l'organisme à partir de graisse neutre), jouent un rôle notable dans l'origine de l'athérosclérose (en dépit des opinions critiques et dénégations de certains spécialistes). Mais on ne peut les considérer que comme facteur prédisposant à la maladie (qui l'aggrave, la fait se manifester), et non comme base de l'athérosclérose. Sous le rapport prophylactique et thérapeutique, l'importance des conditions alimentaires doit toujours dans l'athérosclérose préoccuper le médecin.

5. On peut attribuer dans l'étiologie de l'athérosclérose une certaine importance au peu d'activité physique de certaines couches de la population dans tel ou tel pays du monde (par exemple, aux U.S.A. en ce qui concerne la fréquence de l'athérosclérose coronarienne).

6. La principale cause de la genèse de l'athérosclérose est sans conteste la tension nerveuse (psycho-émotionnelle) accrue dans les conditions de la civilisation moderne en raison de l'imperfection de certains de ses aspects (par conséquent, il ne s'agit pas de la civilisation en tant que progrès des conditions nouvelles d'existence de l'homme, mais de ses côtés négatifs passagers qui exigent d'être éliminés par la suite). Cela est vrai pour les cadences accélérées, le bruit, certaines conditions de travail et, en Amérique et dans les pays occidentaux, pour les conflits économiques et sociaux. L'aspect social de cette maladie inclut sans aucun doute avant tout ce composant neurogène de son étiologie.

7. La perturbation des régulations nerveuses et, subséquemment, endocriniennes du métabolisme lipidique (en particulier de la cholestérolémie), le dérèglement de l'assimilation des graisses alimentaires causé par ces troubles se manifestent d'une façon particulièrement vive et brutale en présence de conditions prédisposantes déterminées et quand certains autres états pathologiques viennent s'associer à l'athérosclérose. Par conséquent, la théorie nerveuse de l'étiologie de l'athérosclérose n'amoindrit nullement l'importance des autres facteurs qui jouent un rôle dans la genèse de cette maladie, elle ne fait que les réunir en qualité de maillon principal.

Chapitre V

ATHÉROSCLÉROSE EXPÉRIMENTALE

Reproduction de l'athérosclérose par le nourrissement d'animaux au cholestérol

Comme nous l'avons déjà mentionné dans l'exposé historique, l'honneur d'avoir obtenu expérimentalement des altérations athéroscléreuses très proches de celles que l'on observe chez l'homme appartient aux pathologistes russes : Ignatovski, Stoukkeï, Anitchkov et Khalatov. Le modèle expérimental de l'athérosclérose a été réalisé en nourrissant des lapins au cholestérol. Le procédé de reproduction de l'athérosclérose par nourrissement au cholestérol, mis au point au laboratoire d'Anitchkov, est actuellement repris dans tous les pays du monde comme base d'étude du problème de l'athérosclérose et c'est une acquisition unanimement reconnue de la pathologie expérimentale. C'est cette expérience classique qui permit à Anitchkov de créer sa théorie cholestérolique de la genèse de l'athérosclérose.

La méthode d'expérience est remarquablement simple. On fait absorber à des lapins le cholestérol soit par sonde (cathéter), soit en l'additionnant à leur nourriture habituelle. Le cholestérol est donné à l'état pur ou dans de l'huile de lin ou de tournesol. En eux-mêmes, ces solvants introduits dans l'organisme n'entraînent pas le développement de l'athérosclérose, mais ils ne peuvent être considérés comme inertes (cf. plus bas). On supposait que l'introduction de cholestérol dans des graisses soit préférable parce que les graisses facilitent l'absorption du cholestérol par l'intestin. Pour la netteté de l'expérience, il faut toutefois se contenter de l'introduction de cholestérol seul, d'autant que dans cette variante de l'expérience, l'athérosclérose est obtenue régulièrement.

S'il est nécessaire d'obtenir rapidement des altérations athéroscléreuses accusées, on fait absorber des doses massives de cholestérol (de 0,3 à 0,5 g par kg de poids) ; quand il est nécessaire d'observer l'évolution de l'athérosclérose à ses stades de début ou s'il faut obtenir un rythme de développement lent, on introduit des doses relativement faibles (0,1-0,2 g et moins par kg de poids). L'introduction de cholestérol se fait ordinairement chaque jour ou à intervalles pendant plusieurs mois ou jusqu'à 1 an ou 2 (sui-

vant les objectifs que se fixe l'investigation). Dès les premières semaines d'introduction de doses modérées ou fortes de cholestérol, le taux de la cholestérolémie des lapins augmente notablement. A la fin du 1er mois, il s'élève à 50-100 % des valeurs initiales, habituellement basses ; à la fin du 2e mois d'expérience, il atteint 200-300 % et à la fin du 3e-4e mois, des valeurs encore plus élevées. Quand on introduit de fortes doses, le taux du cholestérol sérique des lapins peut atteindre des valeurs fantastiques, de 5 à 10 fois et plus supérieures au niveau initial.

Le rythme et le degré d'augmentation du taux du cholestérol chez des animaux différents sont très inégaux et varient beaucoup. Chez des lapins de même race, de même âge et de même poids, recevant de la même manière une quantité égale de cholestérol, on observe parfois un degré d'hypercholestérolémie différent. Il est possible qu'ici une différence d'absorption du tube digestif joue un certain rôle, mais il ne fait aucun doute que les particularités du métabolisme de l'animal ont une plus grande importance encore.

Chez certains lapins on n'arrive pas à augmenter tant soit peu la cholestérolémie. Ces lapins réfractaires présentent un grand intérêt du point de vue des particularités physiologiques dans la reproduction expérimentale de l'athérosclérose. Le pourcentage d'animaux de ce genre est en moyenne de 13.

Le taux élevé de la cholestérolémie qui s'est établi après un certain temps d'expérimentation, par exemple vers le milieu du 3e mois, cesse souvent d'augmenter dans la suite quand on administre les mêmes doses de cholestérol ; il oscille en restant à peu près au même niveau, mais parfois se met à diminuer. Selon nos données, la baisse de cholestérolémie notée, bien qu'on poursuive le nourrissement, peut être parfois si importante que même avant la fin de l'expérience (c'est-à-dire avant qu'on cesse d'administrer le cholestérol) son niveau se rapproche du niveau normal. Il faut voir dans le phénomène décrit le résultat de certains troubles des régulations, qui se produisent dans l'organisme du lapin lorsque sa nutrition est déficiente. Consistent-ils dans une excrétion excessive de cholestérol ou dans la cessation de son absorption ultérieure ou encore dans sa destruction accrue ? Ces questions attendent un éclaircissement spécial.

Le résultat logique du nourrissement des lapins au cholestérol est, outre l'hypercholestérolémie, le dépôt de cholestérol dans les tissus, en premier lieu dans le foie et dans la tunique interne des artères. C'est ainsi que se développe la lipoïdose des vaisseaux, constatée ordinairement au 3e-4e mois d'expérimentation. Elle devient accusée en moyenne après 90 à 100 jours de nourrissement, mais peut être importante à plus brève échéance. On discerne par ailleurs sur l'intima des taches ou des traînées blanchâtres ou jaunâtres qui font d'habitude légèrement saillie. Les amas lipoïdiques se répartissent avant tout à la naissance de l'aorte, au-dessus des valvules et même dans la crosse et à l'orifice des gros vaisseaux ; on les trouve égale-

ment sur toute la longueur de l'aorte, plus rarement dans les autres artères (carotide, coronaires, pulmonaire).

A côté des dépôts lipoïdiques, on arrive à découvrir aussi des plaques athéroscléreuses. Au microscope, on peut suivre la morphogenèse de celles-ci. Les lipoïdes s'accumulent avant tout dans la substance interstitielle, particulièrement le long de la membrane élastique interne, sous l'endothélium de l'intima. En réponse au dépôt de cholestérol dans l'intima, des macrophages apparaissent qui sont chargés de cholestérol et se transforment en cellules dites xanthomateuses. Dans la suite, il se forme des fibres élastiques nouvelles se détachant de la membrane élastique interne. C'est ainsi qu'apparaissent des plaques constituées de cellules xanthomateuses et de fibres élastiques. Puis des fibres collagènes se forment à l'endroit où se déroule le processus.

Au début, on n'arrivait pas à obtenir sur ce modèle expérimental l'athérosclérose des coronaires, localisation qui intéresse les cliniciens au premier chef. Mais par la suite, Volkova (1929-1930) parvint à reproduire les altérations athéroscléreuses des artères cardiaques en faisant absorber aux lapins du cholestérol plus longtemps et en quantité plus massive (à la dose de 0,5 g par jour pendant 130-215 jours), et ces altérations étaient principalement localisées dans les ramifications intramusculaires de la coronaire gauche ; à la différence de l'athérosclérose humaine, les branches principales étaient atteintes plus rarement et plus légèrement. On réussit à voir non seulement les infiltrats lipoïdiques mais la formation de plaques athéroscléreuses à réaction mésenchymateuse typique. Dans l'athérosclérose expérimentale des coronaires on n'observe pas de désagrégation athéromateuse avec ulcération dans les plaques ; il n'y a pas non plus de dépôts calcaires, ni de thrombus. Ainsi, il existe une différence appréciable entre l'athérosclérose coronarienne des lapins et celle de l'homme. Toutefois, les éléments morphologiques fondamentaux de l'athérosclérose (dépôts lipoïdiques, plaques athéroscléreuses avec réaction fibreuse) rapprochent sans aucun doute les altérations obtenues du tableau de l'athérosclérose humaine.

A maintes reprises, on a exprimé des réserves sur la concordance des conditions de genèse de l'athérosclérose expérimentale et celles observées en pathologie humaine. Une de ces réserves reposait sur ce fait que, chez l'homme, dans l'athérosclérose, on ne trouve pas une hypercholestérolémie aussi élevée que chez les lapins. Sous ce rapport, les expériences faites au laboratoire d'Anitchkov avec administration prolongée (pendant 1-2 ans) de cholestérol aux lapins sont très convaincantes. On est parvenu à éviter une forte élévation du taux du cholestérol sanguin. Et pourtant, lors de l'examen morphologique de l'aorte chez les animaux d'expérience, on a trouvé des dépôts lipoïdiques avec formation de plaques athéroscléreuses. Par conséquent, tout en étant un facteur important de la genèse de l'athérosclérose expérimentale, l'hypercholestérolémie, qui est habi-

tuellement constatée, n'en constitue pas tout à fait une condition *sine qua non.*

Le choix des lapins pour le modèle expérimental de l'athérosclérose a soulevé des objections en ce sens que le lapin est un herbivore qui, dans les conditions naturelles, ne consomme pas avec sa nourriture de graisse animale (contenant ordinairement du cholestérol), le phytostérol n'a pas de propriétés athérogènes. Le cholestérol, substance étrangère à l'alimentation du lapin, peut être nuisible à son organisme, tandis que l'organisme humain est bien adapté à son assimilation et qu'il en ressent même le besoin physiologique. En outre, les lapins ne contractent pas l'athérosclérose dans les conditions naturelles.

C'est ce qui a incité à tenter de reproduire l'athérosclérose chez d'autres animaux. En 1942-1943, on a obtenu l'athérosclérose chez des coqs (Dauber, Katz, 1943) par administration de cholestérol avec la nourriture après qu'on eut reconnu qu'ils contractaient spontanément une athérosclérose rappelant celle de l'homme. Par la suite, Katz et coll., entre autres Stamler et Pick, ont étudié de façon extrêmement détaillée la pathologie de l'athérosclérose sur ce modèle expérimental. Chez les coqs, on peut provoquer l'athérosclérose cholestérolique non seulement de l'aorte, mais aussi de ses grosses ramifications comme également des artères coronaires et cela relativement vite (par exemple, au bout de 2 semaines, c'est-à-dire beaucoup plus vite que chez les lapins). On a obtenu les éléments morphologiques fondamentaux typiques de l'athérosclérose : formation de cellules xanthomateuses « mousseuses » (*foam cells*), lipoïdose de l'intima, fibrose de celle-ci en foyers (sous forme de plaques), calcinose ultérieure (celle-ci est absente dans les expériences sur les lapins) et sténoses de la lumière artérielle. Dans la période avancée, on observait aussi l'atteinte des artères cérébrales et des artères de nombreux viscères (reins, poumons, surrénales, rate).

Pareillement, en expérimentant sur des oiseaux on est parvenu à se rapprocher encore davantage de la création d'un processus athéroscléreux analogue à celui de l'homme. Toutefois, certaines différences morphologiques entre l'athérosclérose expérimentale et celle de l'homme subsistent encore dans le modèle en question. Chez les oiseaux, comme chez les lapins, deux symptômes manquent, tardifs il est vrai, mais typiques de l'athérosclérose humaine : ce sont les ulcérations athéromateuses et les thromboses. De plus, il faut noter que les oiseaux se trouvent par rapport aux lapins à un échelon inférieur de l'échelle phylogénique et, de ce point de vue il n'est pas très logique de se servir d'animaux plus primitifs pour étudier la pathologie de l'*homo sapiens.*

Chez les chiens on observe l'athérosclérose spontanée. Ainsi, Lindsay, Chaïkoff et autres (1952) ont découvert chez de vieux chiens des altérations athéroscléreuses de l'aorte et des coronaires, associées parfois à une thrombose athéroscléreuse, un infarctus du

myocarde et une cardiosclérose. Un signe précoce de cette atteinte est la « fibrose de l'intima avec dépôt de collagène et de substance mucoïde ». L'intima est épaissie irrégulièrement et semble couverte de « plaques ». Les lipides étaient découverts seulement aux stades avancés du processus (on ne trouvait pas de cholestérol). On a observé aussi des altérations de la media semblables à celles de l'intima. Dans quelle mesure ces modifications correspondent-elles à l'athérosclérose et non à un autre type d'altérations scléreuses, il est difficile d'en juger. Steiner et Kendall (1946) ont provoqué chez des chiens une forte hypercholestérolémie prolongée en faisant agir simultanément deux facteurs : l'administration de cholestérol et de méthylthiouracile avec la nourriture. Lors de telles expériences, dans l'aorte, les coronaires et les artères cérébrales des altérations athéroscléreuses se développaient : apparition de plaques lipoïdiques jaunâtres, faisant parfois sensiblement saillie sur la surface de l'intima, amas de « cellules mousseuses » (*foam cells*) et prolifération de fibres élastiques ; l'intima s'épaissit en raison de la fibrose ; on observe également la fragmentation de la tunique élastique interne, l'hyalinose et la calcinose des plaques.

La reproduction de l'athérosclérose chez les chiens a été l'étape suivante, importante dans l'étude expérimentale de cette maladie.

L'athérosclérose a été par la suite reproduite sur des chiens selon la méthode exposée au laboratoire d'Anitchkov, à l'Institut de Thérapeutique et dans d'autres établissements scientifiques. Cela est précieux par ce que, par cette voie, on peut obtenir des altérations athéroscléreuses plus accusées des coronaires et des artères cérébrales, ce qu'on n'arrivait à réaliser qu'avec beaucoup de peine sur des lapins. L'essentiel dans ce modèle est que, à en juger par les conditions de sa reproduction, le seul facteur alimentaire, administration de cholestérol avec la nourriture, est insuffisant pour reproduire l'athérosclérose ; on n'a obtenu celle-ci qu'en combinant le facteur alimentaire (cholestérol) à une modification des propriétés endogènes de l'organisme (dans le cas présent en inhibant la fonction de la thyroïde).

Pour finir, tout dernièrement on a obtenu de bons résultats expérimentaux avec la reproduction de l'athérosclérose chez des singes. Dans les expériences les plus réussies furent obtenues des altérations athéroscléreuses très proches de celles de l'homme, on y est parvenu en administrant du cholestérol avec la nourriture pendant une durée prolongée (pas moins de six mois). Le cholestérol était administré à la dose de 1,5 g par jour avec de la graisse. Ces expériences ont été faites à Boston et Chicago en 1959 (Taylor, Cox, Counts, Jogi). Chez des singes rhésus, une hypercholestérolémie, modérée du reste (256-393 mg %), se développait et des altérations survenaient dans les coronaires, l'aorte et ses grosses ramifications. Chez 2 singes qui avaient reçu cette dose pendant 3-4 ans, le cholestérol sanguin atteignait 559-659 mg %. L'un d'eux succomba à un infarctus étendu du

myocarde ; les modifications athéroscléreuses de ses vaisseaux étaient absolument analogues à celles de l'homme. Chez l'autre singe, se développa une gangrène d'un des membres ; l'amputation révéla dans les artères des lésions athéroscléreuses typiques.

A l'Institut de Thérapeutique, on a obtenu l'athérosclérose chez des singes en administrant du cholestérol avec de la pituitrine et de la thrombine. De cette façon, à l'heure actuelle, une athérosclérose analogue à celle de l'homme est réalisée expérimentalement par administration de cholestérol avec les aliments, chez les lapins, les oiseaux, les chiens et les singes. Par conséquent, le scepticisme que rencontrent les expériences sur le lapin et qui refuse la comparaison de la maladie de l'*homo sapiens* et de celle qui est suscitée chez un animal aussi primitif et éloigné de l'homme par sa nourriture que ce rongeur doit être rejeté comme non fondé. Certes, les données expérimentales exigent toujours une interprétation très prudente du point de vue clinique, mais elles méritent en tout cas qu'on leur accorde une grande attention. Un fait important, c'est que les altérations athéroscléreuses sont produites maintenant non seulement sur des lapins ; leur reproduction chez des animaux divers crée la conviction qu'il existe une loi générale du développement du processus athéroscléreux sous l'influence de l'absorption de cholestérol avec la nourriture.

On ne saurait nier que cette série de recherches expérimentales puisse servir de preuve très convaincante en faveur de la théorie alimentaire de l'athérosclérose également chez l'homme. Il faut le reconnaître surtout si on tient compte des données exposées ci-dessus sur le rôle de l'alimentation riche en graisse animale et en cholestérol ainsi que des données sur l'épidémiologie et l'étiologie de l'athérosclérose humaine. Historiquement, ce sont les résultats des expériences qui ont donné lieu à l'analyse du rôle des conditions d'alimentation dans l'origine de l'athérosclérose chez l'homme. En tout cas, au total elles gagnent par leur force de persuasion, bien que nullement dans la mesure requise pour considérer le problème résolu.

Tentatives de reproduire l'athérosclérose sans ingestion de cholestérol

De telles tentatives pourraient être d'un intérêt majeur pour la clinique si elles étaient couronnées de succès. Le fait même qu'on n'arrive pas à reproduire chez le chien l'athérosclérose par la seule administration de cholestérol alimentaire et qu'il faut modifier fortement la réactivité de son organisme (en inhibant dans le cas considéré la fonction de la thyroïde), ouvre la voie aux recherches de mécanismes autres que le mécanisme alimentaire pour la reproduction de l'athérosclérose. On a obtenu ces derniers temps certains résultats en ce sens.

Je ne traiterai pas spécialement des modifications des artères de type scléreux qui n'ont pas spécialement rapport avec l'athérosclérose. J'ai en vue la sclérose adrénalinique obtenue par Josué (1903) à la suite de nécroses produites dans la tunique musculeuse de l'aorte avec prolifération ultérieure de tissu conjonctif et dépôt calcaire. Des modifications des artères de ce type ont été provoquées par d'autres substances toxiques : sels de métaux lourds, ergotamine. Cette forme de sclérose artérielle a été obtenue en combinant l'injection d'adrénaline à la thyroxine (Oester, Davis et Friedman, 1955), au moyen de fortes doses de vitamine D (Trueheart et autres, 1955), de sulfamides (Lehr, 1943). Ces travaux expérimentaux présentent un certain intérêt clinique parce qu'il y figure des substances utilisées en médecine pratique, mais évidemment, il s'agit de lésions vasculaires d'un autre caractère. Probablement que le type de sclérose artérielle, obtenu dans leurs recherches par les auteurs hongrois Balo et Banga (1953) qui ont observé les altérations scléreuses de l'aorte et d'autres vaisseaux lors de modification importante de l'équilibre acido-basique de l'organisme, se rapproche le plus de ces formes d'« artériosclérose » (et non d'athérosclérose). Il est vrai que les auteurs décrivent la localisation des altérations primaires obtenues par eux non dans la tunique musculeuse des artères (comme dans la forme de Josué), mais dans l'intima sous forme d'épaississements farcis de gouttelettes de graisse, avec dépôts de lipides dans les structures fibreuses et réaction de la part du tissu conjonctif de la paroi vasculaire ; c'est la membrane élastique interne qui est le plus fortement lésée et cela de très bonne heure. Ces expériences ont permis d'émettre l'idée qu'une lésion primaire du tissu élastique était à la base de la pathogénie de l'artériosclérose. L'enzyme qui agit sur l'état du tissu élastique est l'élastase découverte par Banga. Elle est apparemment produite par le pancréas et par certains autres organes. On a trouvé également l'agent capable de faire obstacle à l'action élastolytique de cette enzyme, l'« inhibiteur de l'élastase » ou antiélastase.

Dans la reproduction de l'athérosclérose selon Balo sur des lapins ne recevant pas de cholestérol avec leur nourriture, l'hypercholestérolémie apparaît dès le 30e jour d'expérimentation (Banga, Schuller et Laszlo, 1954) ; ainsi, les altérations des artères pouvaient se rattacher à un facteur cholestérolique mais d'origine non alimentaire. Fait intéressant : parallèlement à l'hypercholestérolémie, l'activité de l'antiélastase diminue. Selon les données d'une collaboratrice de l'Institut de Thérapeutique, Alexéeva (1956-1960), dans l'athérosclérose cholestérolique, de même que dans l'artériosclérose selon Balo, l'activité de l'inhibiteur de l'élastase baisse, mais seulement au début même de l'expérience. Ce modèle de l'artériosclérose selon Balo révèle, peut-être, un nouveau maillon dans l'évolution de ce processus pathologique complexe, et précisément souligne l'importance des réactions enzymatiques dans leur effet sur les éléments élastiques sans toutefois élucider entièrement leur nature.

Le modèle de l'athérosclérose obtenu par Wollle (1937) sans cholestérol en faisant ingurgiter à des oies du suc pancréatique est intéressant également ; à noter qu'en plus de la lipoïdose des artères, on observait une lipoïdose accentuée du foie, ce qui a donné à cet auteur le droit de parler d'« hépato-athérose ». Malmros et Wigand (1957-1960) ont entrepris d'importantes expériences de reproduction de l'athérosclérose au moyen d'un régime sans cholestérol. Les données épidémiologiques exposées plus haut, trahissant le rôle important de la graisse alimentaire (et non du cholestérol alimentaire) dans la genèse de l'athérosclérose, ont donné l'impulsion à cette investigation. On eut recours à un mélange alimentaire semi-synthétique comprenant sucre, amidon, caséine, cellulose, sels, vitamines et graisse (8 %) ; la graisse différait dans les diverses séries d'expériences. Le cholestérol n'entrait aucunement dans ce mélange. Les lapins furent tenus à ce régime 15-18 semaines. Dans la série d'expériences comportant l'introduction de graisse hydrogénée (beurre et huile de soya), le taux du cholestérol sanguin des animaux augmentait considérablement et l'autopsie décelait une athérosclérose étendue de l'aorte, analogue à celle qu'on observe chez les lapins nourris au cholestérol. Dans la même série d'expériences quand en qualité de graisse on faisait prendre à l'animal des huiles végétales (huile de maïs, de cotonnier, etc.) contenant de l'acide linoléique, on n'observait qu'une augmentation insignifiante du taux du cholestérol sanguin et à l'autopsie dans les artères des animaux on ne découvrait presque pas de traces d'athérosclérose.

Les résultats des expériences de Malmros et Wigand avec utilisation d'huile de coco en qualité de graisse hydrogénée n'ont pas été confirmés par Sinitsyna et Loviaguina (1963).

Généralisant les résultats des recherches où l'athérosclérose ou d'autres modifications pathologiques de l'intima des artères de type élastique ont été obtenues sans ingestion de cholestérol avec la nourriture, il faut souligner que, dans ces expériences, l'augmentation de la cholestérolémie figurait en tout cas dans une certaine mesure. Par conséquent, le facteur cholestérolique participe au développement de l'athérosclérose expérimentale, même dans les expériences excluant l'administration de cholestérol.

Influence du facteur mécanique, hémodynamique

Les expériences classiques de Anitchkov avec reproduction de l'athérosclérose cholestérolique chez les lapins montrèrent, entre autres, que l'augmentation mécanique de la pression exercée sur la paroi artérielle favorisait la lipoïdose. A cette fin on a alors employé les procédés les plus simples, on pendait les lapins par une patte de derrière, on leur comprimait l'aorte, etc. Dans la suite, cette question a été étudiée sur des modèles avec les teintures colloïdales (Pétrov, 1923 ; Okounev, 1926). Comme l'ont montré des expériences mécani-

ques d'abord, thermiques (chauffage) ensuite, les actions exercées sur la paroi artérielle renforcent le dépôt local de substances colloïdales, ce qui peut être appliqué également aux expériences sur l'hypercholestérolémie.

Ces données ont parfaitement expliqué l'extension irrégulière des foyers d'athérosclérose dans la paroi artérielle également chez l'homme : aux sinuosités d'un vaisseau, à l'endroit d'où en partent des ramifications latérales, avant son rétrécissement (ou dans la partie rétrécie), d'une façon générale dans toutes les régions où les parois artérielles sont tendues et soumises à une forte pression du sang. On pourrait en tirer les causes du développement de l'athérosclérose chez l'homme qui sont principalement liées aux conditions hémodynamiques dans les territoires vasculaires où la circulation est très intense et la tension artérielle élevée. Ainsi, l'athérosclérose de l'artère pulmonaire est ordinairement légère, alors qu'elle est accusée quand la pression sanguine est augmentée dans la petite circulation, dans la pneumosclérose, l'emphysème pulmonaire, la sténose mitrale. On a remarqué que chez les gauchers, on rencontre l'athérosclérose un peu plus prononcée dans les gros vaisseaux du bras gauche que dans ceux du bras droit, etc.

Ce facteur hémodynamique est d'une importance essentielle également dans l'hypertension artérielle, très souvent associée à l'athérosclérose. Jusque tout dernièrement, c'est sur ce plan qu'on envisageait ordinairement le rôle de l'hypertension en tant que facteur aggravant l'athérosclérose. Comme nous le montrerons plus loin, l'influence de l'hypertension sur l'athérosclérose ne se réduit nullement à cet aspect, il existe d'autres points de contact, de beaucoup plus importants, entre ces deux formes nosologiques. Mais lorsque la hausse de la tension artérielle est artificiellement provoquée, incontestablement l'athérosclérose expérimentale empire. De telles observations ont été faites par Volkova (1953), ainsi que par Smolenski (1953). Dans ses recherches, Volkova a provoqué l'hypertension par ischémie rénale et Smolenski par des procédés variés. Sans examiner ces données pour l'instant, signalons seulement à titre d'exemple les expériences de « coarctation de l'aorte » (c'est-à-dire de constriction de l'aorte dans sa partie abdominale jusqu'à la naissance de ses grosses branches) dans lesquelles l'augmentation de la tension artérielle n'avait lieu que dans la moitié céphalique du corps. Selon les observations de Smolenski, le nourrissement au cholestérol avait pour effet de déclencher brusquement chez les lapins une lipoïdose en amont de la sténose de l'aorte (fig. 16).

Importance de la perméabilité de la paroi artérielle

Le degré de perméabilité de la paroi artérielle doit *a priori* agir fortement sur la lipoïdose obtenue quand on fait prendre à des animaux du cholestérol ou de la graisse. La question de l'état de la paroi

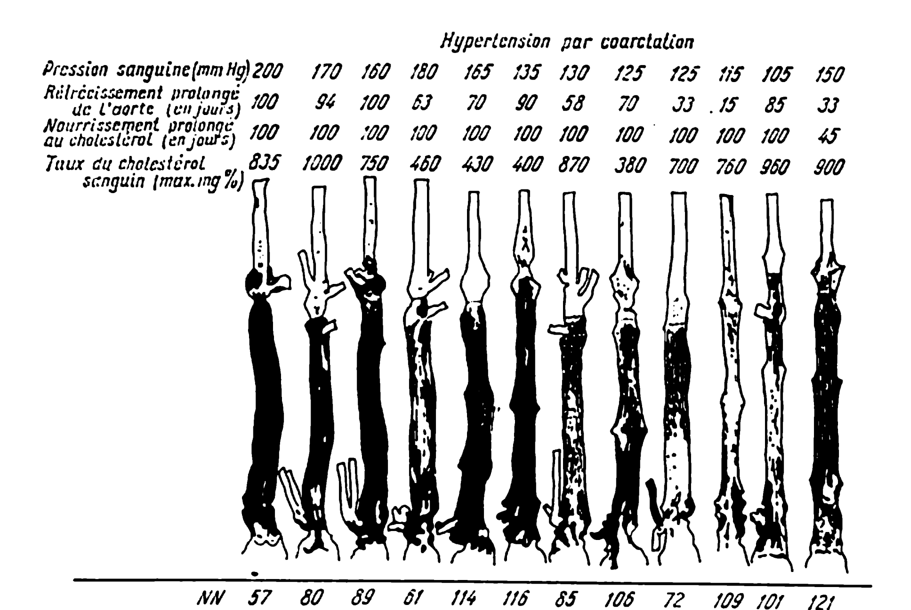


Fig. 16. Influence de la coarctation de l'aorte sur le développement de la lipoïdose expérimentale

artérielle est, en ce sens, directement en rapport avec la pathogénie de l'athérosclérose expérimentale. La perméabilité de la paroi vasculaire est déterminée par la composition de la substance interstitielle : on sait qu'elle comprend des mucopolysaccharides du type sulfate de chondroïtine, de l'héparine et de l'acide hyaluronique. Nous parlerons plus loin particulièrement de l'importance de l'héparine dans la pathogénie de l'athérosclérose expérimentale. Nous nous arrêtons ici aux données qui démontrent concrètement le rôle important de l'état de la paroi artérielle sous ce rapport. Elles ont été obtenues par l'emploi, dans l'athérosclérose expérimentale (cholestérolique), de substances perturbant fortement la perméabilité vasculaire : l'hyaluronidase et l'histamine.

Dans leurs expériences, Benditt et coll. (1950), Schwartz et Gilmore (1958) ont constaté que l'hyaluronidase activait la genèse de la lipoïdose dans l'athérosclérose expérimentale. A l'Institut de Thérapeutique, Kassatkina (1961) a obtenu des résultats analogues. Elle a reproduit l'athérosclérose chez des lapins en les nourrissant au cholestérol et leur a injecté systématiquement par voie intraveineuse de la lydase (produit de l'hyaluronidase), à partir du 50[e] jour de nourrissement (la durée générale de l'expérimentation a été de 100 jours). L'injection d'hyaluronidase n'a eu aucun effet sur le taux de la cholestérolémie ; il est resté le même que pour le lot de lapins té-

moins qui avaient reçu les mêmes doses de cholestérol sans injection d'hyaluronidase (fig. 17). Le tableau morphologique obtenu dans les expériences en a été d'autant plus frappant : la lipoïdose était beaucoup plus accentuée que pour le groupe témoin (c'est-à-dire n'ayant reçu que du cholestérol) (fig. 18). Elle s'étendait non seulement à la partie thoracique de l'aorte, comme c'était le cas du groupe témoin, mais aussi aux coronaires, sans presque laisser de secteurs intacts chez certains animaux (fig. 19). Fort instructifs ont été les résultats des recherches à la période initiale des expérimentations d'une durée de 50 jours (l'hyaluronidase était prescrite parallèlement à l'administration de cholestérol avec les aliments dès le début de l'expé-

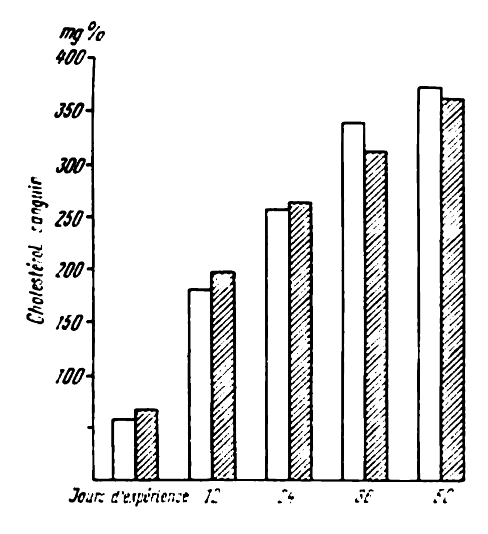


Fig. 17. Influence de l'hyaluronidase sur l'hypercholestérolémie alimentaire dans une expérience sur des lapins (données moyennes)

Les colonnes claires représentent les lapins nourris au cholestérol (témoins); les colonnes hachurées, les lapins ayant reçu du cholestérol et de l'hyaluronidase]

rience). Pour le groupe témoin (cholestérol), la lipoïdose était modérée, alors que pour le groupe d'expérience (cholestérol plus hyaluronidase), elle était très accusée.

Dans une autre investigation de Kassatkina (1963), au lieu de l'hyaluronidase fut injectée de l'histamine. L'histamine, de même que l'hyaluronidase, augmente fortement, on le sait, la « perméabilité » des parois vasculaires. En donnant de l'histamine (à la dose de 0,5-1,0 mg par kg de poids) au lapin en même temps que du cholestérol, l'auteur obtint une athérosclérose cholestérolique notablement plus forte que dans le groupe témoin auquel on administra du cholestérol seul (fig. 20) ; en outre, l'hypercholestérolémie alimentaire du groupe d'expérience non seulement n'augmenta pas par rapport au groupe témoin mais encore fléchit notablement (fig. 21). Ainsi, l'histamine accentue l'athérosclérose expérimentale tout en faisant baisser en même temps la cholestérolémie. Par conséquent, la lipoïdose était intensifiée, sans nul doute, par l'action locale de l'histamine sur les vaisseaux.

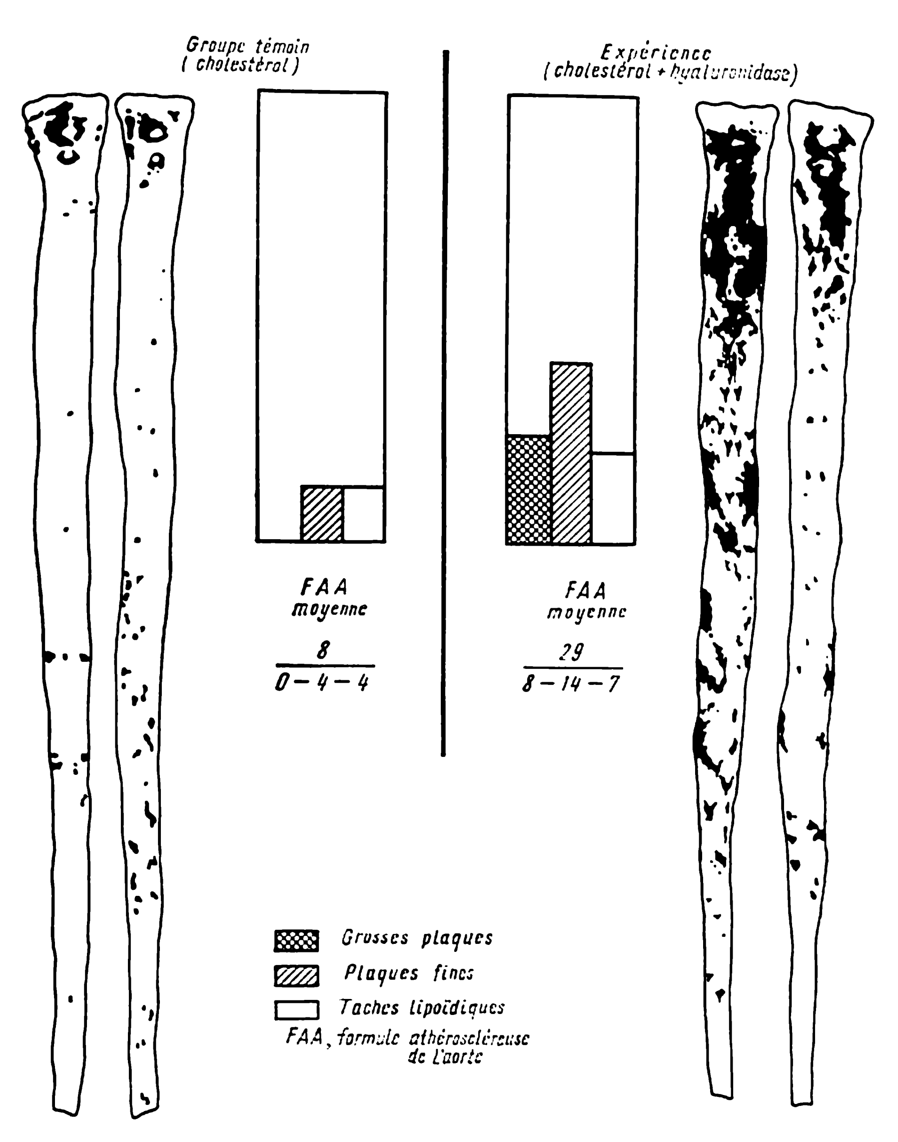


Fig. 18. Influence de l'hyaluronidase sur le développement de l'athérosclérose expérimentale



Fig. 19. Athérosclérose (lipoïdose) coronarienne chez un lapin ayant reçu du cholestérol et de l'hyaluronidase

Coloration d'après Goldman. Grossissement 80×120

Rôle du système nerveux

Il serait très important pour les cliniciens de savoir si on peut provoquer en conditions expérimentales, ou tout au moins activer, le développement du processus athéroscléreux ou de ses formes de début sous l'influence de facteurs nerveux. Jusqu'à présent malheureusement il n'a pas été procédé à de telles recherches. On dispose seulement de données qui permettent de supposer qu'en agissant sur le système nerveux, on puisse changer le rythme de reproduction et l'intensité de l'athérosclérose cholestérolique.

Les chercheurs de l'Institut de Thérapeutique ont effectué des expériences dont l'objet était d'étudier l'influence, sur l'athérosclérose expérimentale, de certaines médications ayant comme point d'application différents niveaux du système nerveux. Dans ces expériences furent employés des moyens qui agissent aussi bien sur le système nerveux central (cortex et centres sous-corticaux) que sur les nerfs végétatifs, les uns par action inhibitrice, les autres, excitatrice. Nous avons voulu savoir si on pouvait, en inhibant l'activité des appareils nerveux centraux, diminuer l'athérosclérose ou au contraire l'intensifier par une excitation excessive (étant donné que

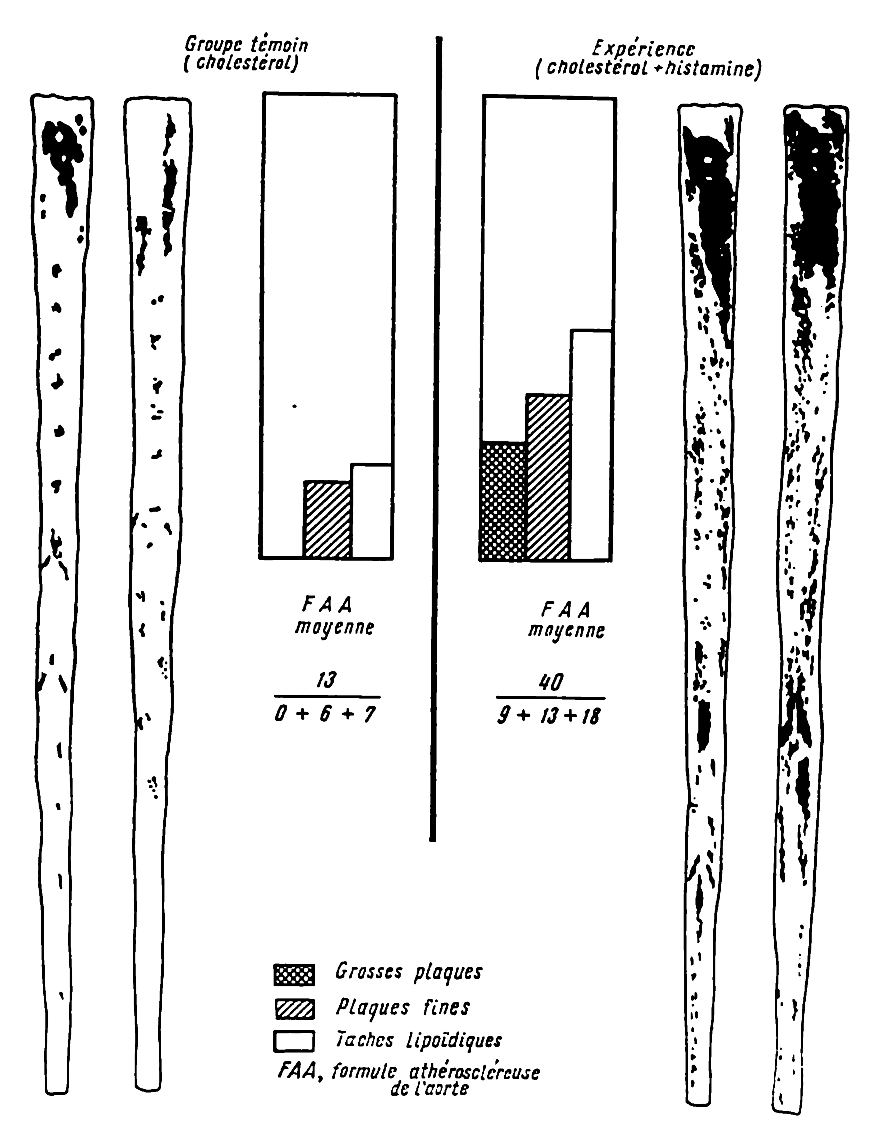


Fig. 20. Influence de l'histamine sur le développement de l'athérosclérose expérimentale

nous avons déjà obtenu en ce sens des données significatives dans les recherches cliniques). Les résultats des expériences ont pleinement coïncidé avec les observations cliniques. Selon les données de Pouchkar, le phénobarbital administré à des lapins pendant leur nourrissement au cholestérol atténue la lipoïdose de l'aorte provoquée chez eux ; dans les mêmes conditions, l'amphétamine accentue fortement la lipoïdose. Fait caractéristique, le phénobarbital agit relativement peu sur le taux de la cholestérolémie alimentaire (par conséquent, son influence inhibitrice sur l'évolution de l'athérosclérose doit être liée non à une baisse de la cholestérolémie, mais à d'autres facteurs). L'amphétamine, en intensifiant la lipoïdose de l'aorte, augmente aussi l'hypercholestérolémie. De cette façon, une action « calmante » sur le système nerveux entraîne effectivement une atténua-

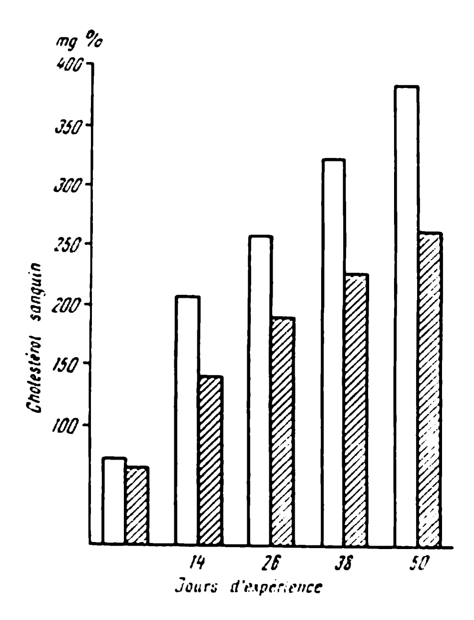


Fig. 21. Influence de l'histamine sur l'hypercholestérolémie alimentaire dans l'expérience (données moyennes)

Les colonnes claires représentent des lapins nourris au cholestérol (témoins); les colonnes hachurées, des lapins ayant reçu du cholestérol et de l'histamine

tion de la lipoïdose, alors qu'une action excitatrice la renforce. Des résultats analogues ont été obtenus également par Chkhvatsabaïa (1956) en administrant de l'amobarbital. Ce produit, qui affaiblit l'activité du cortex, abaisse nettement l'hypercholestérolémie alimentaire (à tel point même que dans certaines expériences il la « bloque » ; malgré le nourrissement au cholestérol, on ne constate pas d'hypercholestérolémie). A l'examen morphologique de l'aorte, la lipoïdose s'avère d'un degré plus faible que dans les expériences témoins (avec cholestérol seul).

Chkhvatsabaïa a étudié, en outre, l'action des médications neurovégétatives sur le développement de l'athérosclérose expérimentale ;

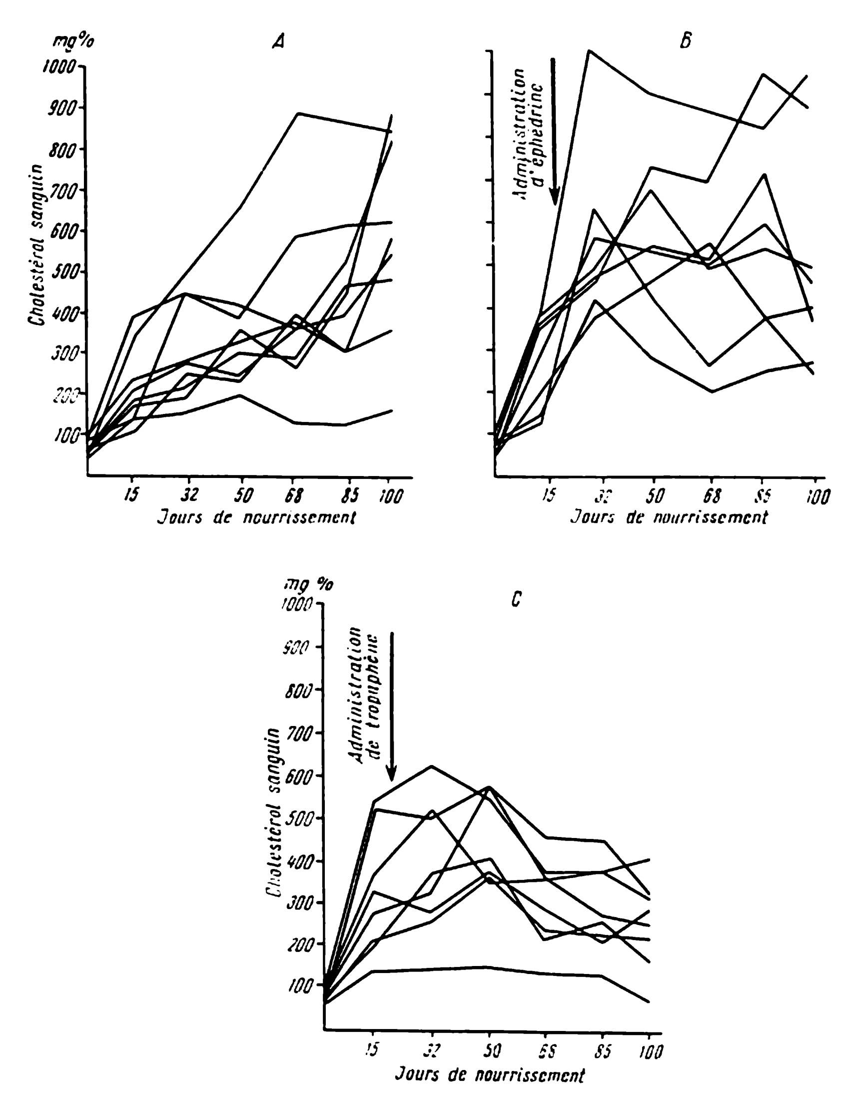


Fig. 22. Variation du taux du cholestérol sanguin sous l'influence de l'administration de cholestérol avec les aliments et des remèdes végétotropes :

A — cholestérol ; B — cholestérol+éphédrine ; C — cholestérol+tropaphène

il est arrivé à la conclusion que la carbocholine, agent vagotrope, abaissait quelque peu la cholestérolémie alimentaire sans faire notablement varier le degré de lipoïdose de l'aorte, alors que l'éphédrine, agent sympathicotrope, augmentait violemment l'hypercholestérolémie et la lipoïdose de l'aorte (fig. 22).

L'influence du système nerveux sur le métabolisme lipidique présente un grand intérêt. On possède déjà en ce sens des données assez nombreuses, bien qu'incomplètes et, en partie, contradictoires. Une piqûre dans la région du *tuber cinereum* chez les chiens élève leur cholestérolémie (Pikkert, 1929), probablement par suite de la lésion de l'infundibulum hypophysaire (l'ablation de l'hypophyse a le même résultat). La décérébration des oiseaux et des chiens provoque aussi l'hypercholestérolémie (Baïandourov, 1949). Le même effet est obtenu par une piqûre dans la région diencéphalique, d'après les données d'expériences sur les lapins exécutées par Iarov (1954).

Dans ses travaux, Khalatov (1945) a avancé l'idée que le cerveau était un réservoir de cholestérol. Le tissu cérébral est très riche en lipides : cérébrosides, sphingomyéline, lécithine, cholestérol. Les collaborateurs de Khalatov ont effectué de nombreuses observations ayant pour objet de démontrer qu'une partie du cholestérol passait du dépôt cérébral dans le liquide cérébral et le sang lors d'excitations du cerveau (Moukhine, 1935 ; Glad, 1936 ; Choutova, 1940 et d'autres). Dans ces travaux, on comparait le taux du cholestérol sanguin à l'entrée et à la sortie du cerveau. Gorizontov (1937-1940) a provoqué chez des chiens une méningo-encéphalite aseptique et a observé à cette occasion une augmentation du taux du cholestérol du sang provenant du cerveau (et, dans une moindre mesure, du sang de la grande circulation). On trouva dans le cerveau des altérations de la névroglie. Gorizontov attribue à la névroglie le pouvoir de synthétiser le cholestérol et d'élever le taux du cholestérol sanguin.

On doit à Chtchépine (1953-1954) des expériences intéressantes. Par anémisation et courant électrique excitant le cerveau des chiens, il constata une augmentation non seulement du taux du cholestérol mais aussi des complexes protido-cholestéroliques dans le sang provenant du cerveau. Si ces actions sont effectuées au cours du sommeil, on observe une diminution du taux du cholestérol et des complexes protido-cholestéroliques dans le sang. L'auteur admet la possibilité de créer de tels complexes dans le cerveau : sous l'influence de l'inhibition ou de l'excitation du système nerveux, on constate dans le sang périphérique une modification de la quantité de cholestérol lié aussi bien fortement que lâchement avec les protides.

Selon les données de Ganélina et Pobol (1955), une action électrotonique sur le système nerveux central agit sur l'indice $\frac{\text{cholestérol}}{\text{lécithine}}$ du sang et sur l'intensité de l'athérosclérose aortique chez des lapins ayant reçu du cholestérol avec leur nourriture.

De même que les atteintes organiques du système nerveux, les

troubles nerveux fonctionnels ont pour conséquence une modification du taux des lipides sanguins. Ainsi, en laboratoire, au bout de 20-40 minutes l'aboiement de chiens provoquait chez des chats une élévation de la cholestérolémie (Lyons, 1931). L'augmentation du taux du cholestérol sanguin et la diminution du taux du phosphore minéral ont été observées chez des lapins sous l'influence de la douleur et de la peur (Katz et Nice, 1939). Chez les chiens à type de système nerveux excitable dans les premiers jours d'expérience, le fait même de fixer les animaux à la table opératoire provoquait une hausse de la cholestérolémie (Lébédéva, 1949).

Le dérèglement du métabolisme des lipides est seulement un des aspects, bien que très important, de la pathogénie de l'athérosclérose (cf. plus loin, chapitre *Pathogénie*). Les troubles vaso-moteurs jouent un grand rôle dans la genèse de cette maladie. Et de ce point de vue, il importait de savoir si on pouvait reproduire expérimentalement une des manifestations les plus typiques de l'athérosclérose telle que l'infarctus du myocarde (d'autant plus qu'on s'y réfère ordinairement aussi dans les recherches épidémiologiques sur le rôle de l'alimentation, etc.).

Dans ce but, à l'Institut de Thérapeutique, Chkhvatsabaïa mit au point une méthode d'excitation de certaines parties du cerveau de l'animal par insufflation d'air dans les ventricules latéraux. Il suscita de cette façon chez des lapins d'expérience des modifications notables de la circulation coronarienne. En réponse à ces troubles circulatoires de multiples petites nécroses myocardiques apparurent dans la couche sous-endothéliale des deux ventricules, principalement dans la partie antérieure (fig. 23). Ces nécroses coronarogènes du myocarde, qui sont à vrai dire des infarctus en miniature, furent naturellement la conséquence de réactions spasmodiques et non d'altérations de la structure des parois coronariennes. Là toutefois on constatait un léger épaississement de l'intima et l'accentuation des structures collagéniques avec, par endroits, altération de la membrane élastique interne (fig. 24). Si, dans la pathogénie de l'athérosclérose, on ne réduit pas toutes les altérations à une accumulation de lipides et qu'on prenne aussi en considération les lésions précoces des tissus de l'intima, ces observations peuvent revêtir une certaine importance. Chkhvatsabaïa a ensuite mis en lumière que l'administration de ganglioplégiques bloquant le système sympathique prévient la formation de lésions coronariennes expérimentales (de nécroses en particulier). Par conséquent, l'excitation du système nerveux central, agissant sur le myocarde, exerce cette action par l'intermédiaire de l'innervation sympathique. Probablement le lévartérénol en est-il le médiateur.

En effet, dans une exploration spéciale de la teneur des tissus des surrénales et, simultanément, du myocarde en catécholamines (Menchikov et Chkhvatsabaïa), il s'est avéré qu'après insufflation d'air dans le ventricule latéral du cerveau, la concentration des catécholamines dans le myocarde augmentait, tandis qu'elle diminuait

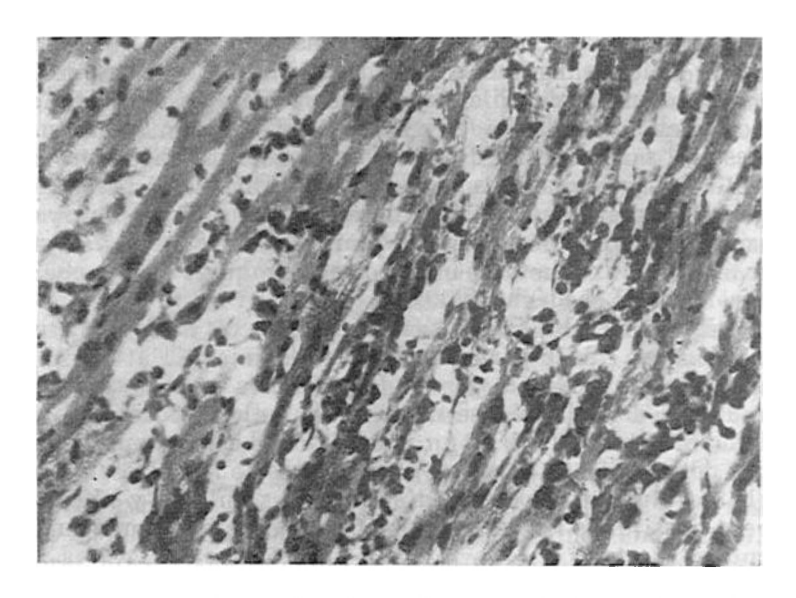


Fig. 23. Petites nécroses dans la couche sous-endothéliale du ventricule gauche du cœur après irritation du ventricule latéral du cerveau (grossissement 20×10)

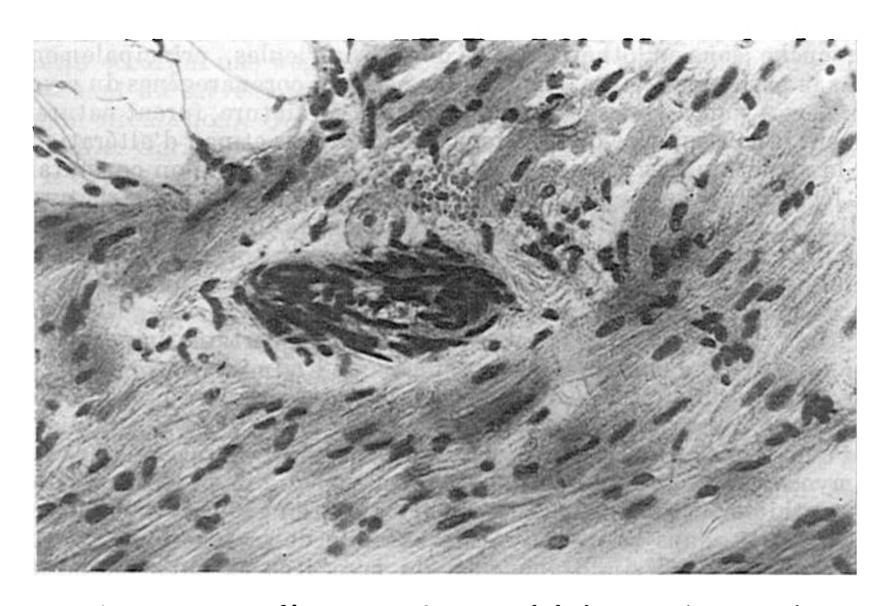


Fig. 24. Spasme d'un rameau intramural de la coronaire et sortie des globules rouges dans le tissu périvasculaire d'un lapin après une influence neurogène (grossissement 24×6)

Tableau 5

Teneur en catécholamines des tissus du cœur et des surrénales des lapins du groupe témoin et du groupe d'expérience

Groupe témoin				Groupe d'expérience			
	cœur	surrénales			cœur	surrénales	
n° du lapin	adrénaline	lévartérénol	adrénaline	n° du lapin	adrénaline	lévartérénol	adrénaline
30	0,041	0,752					
33	0,043	1,229	183,2	31	0,252	1,897	195,4
36	0,088	0,893	246,3	32	0,172	1,061	195,4
38	0,138	0,760	242,3	35	0,154	0,951	200,3
41	0,111	0,839	270,8	37	0,198	0,950	140,6
				40	0,107	0,984	
				44	0,122	0,693	127,1
	0,084±0,036	0,894±0,192	235,65±32	45	0,158	0,986	160,3
				47	0,270	1,183	91,1
				48	0,226	1,147	90,79
					M=0,185±0,36	M = 1,081±0,348	M=142,6±57,4
					220 % du taux témoin	120,9 % du taux témoin	60,5 % du taux témoin

dans les surrénales (*Tableau 5*). L'action nerveuse centrale influant sur la circulation coronarienne provoque, pour ainsi dire, en même temps une réaction sympatho-adrénalinique générale avec mobilisation de l'« hormone d'alarme » (d'après Cannon). Conformément à la conception de Raab, les catécholamines et l'innervation sympathique préparent le terrain par des troubles trophiques du myocarde, sur lequel apparaissent les nécroses. Mais, selon les données de Zysko (1964), quand on injecte des catécholamines à des lapins, leur première réaction est vaso-motrice et se manifeste sous forme de troubles fortement accusés de l'irrigation des coronaires, puis des nécroses myocardiques en foyers apparaissent avec formation ultérieure de cicatrices (fig. 25-26). Aussi faut-il estimer que l'effet sympatho-adrénalinique est en premier lieu vasculaire avec altération ultérieure de la trophicité tissulaire. Ajoutons que l'effet de l'injection d'adrénaline est surtout observé chez les animaux nourris au cholestérol dans le but de reproduire chez eux l'athérosclérose.

Ainsi on peut supposer que le mécanisme nerveux favorisant le développement de l'athérosclérose est fort complexe. Il comprend un facteur cortical (à en juger par l'effet des moyens pharmacologiques), inclut le cerveau moyen (à en juger par certaines expériences d'action neurogène sur la cholestérolémie et la circulation coronarienne) et, enfin, se termine sur une composante sympatho-adrénalinique. Si on ne réduit pas la pathogénie de l'athérosclérose à la lipoïdose et à l'hypercholestérolémie, mais qu'on se la représente sur un plus vaste plan, l'influence du système nerveux sur l'apparition de l'athérosclérose doit se révéler surtout à ses stades les plus précoces et consister en une altération fonctionnelle et structurale de la paroi vasculaire, en particulier de l'état de sa perméabilité.

Quelques mots au sujet de la théorie de Khalatov-Gorizontov selon laquelle le cholestérol pénètre dans le sang à partir de la substance cérébrale. On ne saurait nier que cette thèse souligne, de singulière façon il est vrai, le rôle important du cerveau dans la genèse de l'athérosclérose (tension nerveuse — apport excessif dans le sang de cholestérol provenant du cerveau — hypercholestérolémie — lipoïdose des artères). Mais les données de ces auteurs nous semblent convaincantes en ce sens seulement que le cerveau prend effectivement une grande part à la régulation du métabolisme lipidique.

Rôle du système endocrinien

Influence des hormones génitales

La nette différence entre le nombre d'hommes et de femmes athéroscléreux nous force à accorder une grande importance aux influences endocriniennes. A ce sujet, ce qui présente un intérêt, c'est avant tout la possibilité d'obtenir hyperlipémie, hypercholestérolémie et, dans l'aorte et le tronc brachiocéphalique, dépôt de lipides

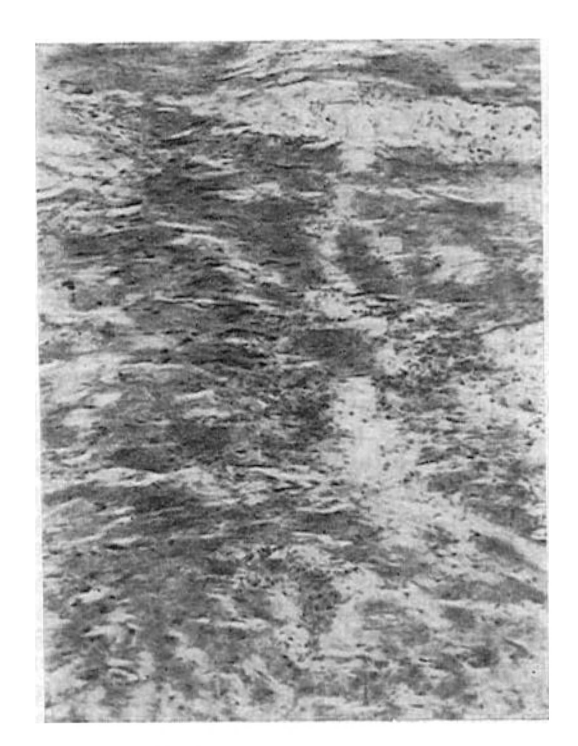


Fig. 25. Petits foyers de nécrose dans le myocarde secondaires à l'action de l'adrénaline chez des animaux atteints d'athérosclérose cholestérolique

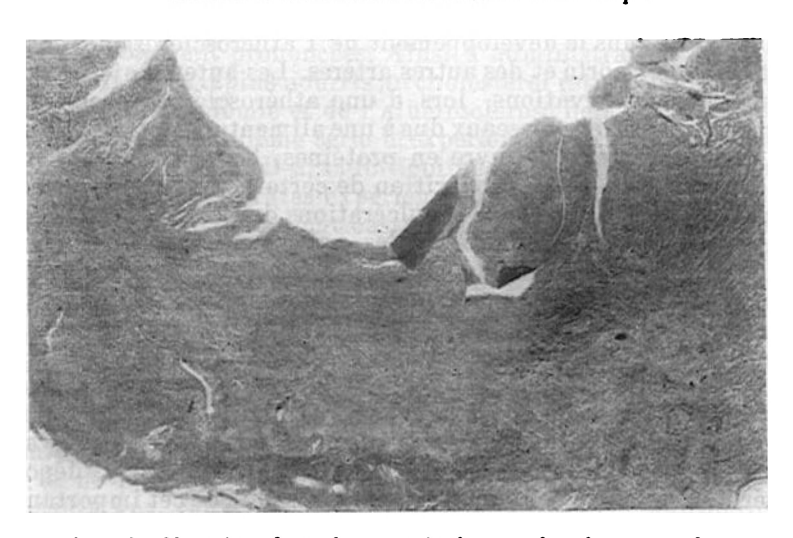


Fig. 26. Cicatrice dans le ventricule gauche du cœur dans les expériences analogues (vue à la loupe)

en injectant systématiquement des hormones génitales femelles (œstrogènes) à des coqs (Katz, 1949-1959). Des résultats semblables ont été obtenus par Lindsay, Nichols et Chaïkoff (1955). Ce modèle hormonal de la lipoïdose de l'aorte présente évidemment en lui-même un grand intérêt, mais il est encore très difficile de le considérer comme un modèle de l'athérosclérose adéquat au type clinique. A l'appréciation de cette influence des œstrogènes, il est nécessaire d'avoir présent à l'esprit la structure chimique de ces hormones proches du cholestérol.

De très intéressantes investigations se rapportant à l'influence des hormones génitales sur le développement de l'athérosclérose chez les coqs contredisent à un certain point les données mentionnées. Katz et Pick (1961) ont montré que les altérations athéroscléreuses des coronaires, provoquées par le cholestérol administré avec la nourriture, peuvent être affaiblies ou prévenues par injection d'œstrogènes (notons que ceux-ci n'exercent aucune action sur les lésions athéroscléreuses de l'aorte et du tronc brachiocéphalique). L'influence des œstrogènes s'exerce, apparemment, en entraînant l'augmentation de la teneur du sang en phospholipides, de sorte que le rapport entre le cholestérol et les phospholipides se modifie dans un sens défavorable au dépôt de cholestérol dans la paroi vasculaire. Les données susmentionnées correspondent très exactement aux observations cliniques selon lesquelles les femmes souffrent de l'athérosclérose coronarienne beaucoup moins souvent que les hommes (et n'en souffrent presque jamais avant la ménopause). Il est probable que c'est précisément cette fonction œstrogénique qui, dans une certaine mesure, protège les femmes contre la maladie coronarienne. Ces données, de plus, illustrent la différence essentielle qui manifestement existe dans le développement de l'athérosclérose des coronaires et celle de l'aorte et des autres artères. Les auteurs ajoutent que, d'après leurs observations, lors d'une athérosclérose prononcée de l'aorte et des autres vaisseaux due à une alimentation riche en cholestérol et en graisse et pauvre en protéines, les œstrogènes peuvent tout de même favoriser l'apparition de certaines complications dans une aorte sclérosée sous forme d'ulcérations de l'intima. Fait intéressant, l'influence prophylactique des œstrogènes sous le rapport de l'athérosclérose coronarienne expérimentale cesse quand on affaiblit la fonction thyroïdienne par le méthylthiouracile. D'autres travaux (Bruger, Wright, Wiland, 1943) ont également signalé l'influence positive des œstrogènes dans l'athérosclérose coronarienne.

Pick, Katz, Johnson et Century (1962) font savoir que l'action favorable des œstrogènes dans l'athérosclérose expérimentale des oiseaux peut être atténuée si on bloque par l'encre de Chine le système réticulo-endothélial. Ainsi est établi un fait qui n'est pas dépourvu d'intérêt, à savoir la participation de la fonction de cet important appareil à la pathogénie de l'athérosclérose (tout au moins expérimentale). On peut en outre se référer au fait constaté par Malinow, Mogi-

levsky et Bumashny de Buenos Aires (1961), au cours d'expériences sur le même modèle que Katz, que le métabolisme de l'oxygène dans la paroi artérielle augmente sous l'influence des œstrogènes, effet que l'hormone mâle n'exerce pas. Il est possible que l'atrophie des testicules, produite chez les jeunes coqs sous l'influence d'hormones femelles, soit une des conditions de leur effet favorable, comme le confirment des expériences analogues sur des rats (Moskowitz et Wissler, 1961). En ce qui concerne les hormones génitales mâles, selon les données de Furman et coll. (1958), ainsi que de Mosbach et d'autres auteurs, leur administration à des chiens et à des rats entraîne une diminution de la cholestérolémie.

Mansourov, collaborateur de l'Institut de Thérapeutique, a étudié l'effet des hormones génitales sur la genèse de l'athérosclérose chez les lapins. Comme d'ordinaire, les animaux ont reçu du cholestérol à la dose de 0,2 g par kg de poids pendant 4 mois. Chez les lapins qui n'avaient pas reçu d'hormones (groupe témoin), l'hypercholestérolémie et l'athérosclérose de l'aorte se développèrent. Les lapins (femelles et mâles) du deuxième groupe furent castrés et on leur donna du cholestérol aux mêmes doses pendant le même temps. L'hypercholestérolémie fut pour cette série beaucoup plus accentuée que pour le groupe témoin et, en conséquence, les altérations de l'aorte plus accusées. Une troisième série d'expériences porta sur des lapins mâles dont une partie était castrée ; en plus du cholestérol aux mêmes doses, on administra aux animaux du propionate de testostérone. L'augmentation du taux du cholestérol sanguin fut pour eux modérée et progressive en comparaison du groupe témoin et, d'autre part, l'élévation de la cholestérolémie moins grande chez les animaux castrés que chez les non-castrés. Les lésions athéroscléreuses de l'aorte étaient faiblement prononcées. Ainsi, l'administration d'hormone génitale mâle à des lapins nourris au cholestérol retient la progression de l'hypercholestérolémie et de l'athérosclérose de l'aorte. Dans une quatrième et une cinquième série d'expériences, on étudia l'effet des hormones génitales femelles, la folliculine et son analogue de synthèse, le diéthylstilbœstrol (les expériences furent exécutées sur des femelles dont une partie étaient castrées). Les résultats différaient de ceux que nous venons d'exposer. Sous l'influence des œstrogènes, chez les femelles non castrées la cholestérolémie augmentait plus rapidement et plus fortement que chez celles du groupe témoin ; les lésions athéroscléreuses de l'aorte étaient plus accusées. Chez les lapines castrées, les œstrogènes provoquaient l'effet opposé, une cholestérolémie plus basse que pour le groupe témoin et une athérosclérose très faible. Par conséquent, l'hormone génitale femelle renforce nettement l'évolution de l'athérosclérose chez les animaux normaux et ne provoque pas le même effet chez les animaux castrés.

Il saute aux yeux que les données obtenues par Mansourov ne sont pas pleinement identiques aux résultats d'expériences des auteurs américains sur les oiseaux ; chez les lapins, les hormones

génitales mâles atténuaient le développement de l'athérosclérose de l'aorte, tandis que chez les oiseaux, cet effet n'était pas observé. Cette divergence s'explique probablement par des conditions biologiques d'expériences différentes. Premièrement, les oiseaux et les lapins peuvent réagir différemment aux influences endocriniennes ; deuxièmement, dans les travaux des auteurs américains les œstrogènes n'étaient donnés qu'à de jeunes coqs, tandis que Mansourov étudiait l'influence des hormones sur des animaux du sexe correspondant.

Influence de la thyroïde

La glande thyroïde joue un rôle très important dans la pathogénie de l'athérosclérose. Nous avons vu que l'hypofonction de cette glande favorisait, en clinique pratique, l'apparition de l'athérosclérose.

La pathologie expérimentale nous en donne de solides preuves. Dès 1927, Friedland avait montré dans des expériences sur des lapins que l'administration de produits thyroïdiens atténuait l'hypercholestérolémie alimentaire et la lipoïdose de l'aorte. Plus tard, Tatarski et Tsinzerling (1950) ont confirmé ces faits. Bien plus, dans une série d'expériences fort convaincantes, ces auteurs ont établi que l'hormone thyroïdienne non seulement entravait la lipoïdose et, par conséquent, l'athérosclérose, mais qu'elle favorisait l'involution de l'athérosclérose expérimentale.

Une preuve éclatante du rôle de la thyroïde dans la pathogénie de l'athérosclérose est fournie par le fait que chez les chiens, comme mentionné plus haut, on n'arrive à reproduire l'athérosclérose qu'en associant le nourrissement au cholestérol à l'administration de méthylthiouracile qui inhibe l'activité de la thyroïde (Steiner et Kendall, 1946). Loviaguina et Sinitsyna (1956) ont apporté à ces investigations connues des auteurs américains un complément plein d'intérêt se rapportant aux lapins « réfractaires » au développement de l'hypercholestérolémie alimentaire (et de l'athérosclérose ?) : après administration de méthylthiouracile à ces lapins, chez eux, tout comme chez les autres animaux, le taux du cholestérol commençait à augmenter rapidement et, plus tard, l'athérosclérose apparaissait.

Dauber, Horlick et Katz (1949) ont également montré qu'une préparation sèche de glande thyroïde ajoutée à du cholestérol fait fortement baisser chez les oiseaux l'hypercholestérolémie alimentaire et diminuer l'« athérogenèse ». L'iode minéral chez eux entrave le développement de l'athérosclérose ; l'iodure de potassium toutefois ne produit pas cet effet. Chez les lapins, par contre, l'iodure de potassium atténue le développement de l'athérosclérose même quand la cholestérolémie demeure élevée (Turner et Bidwell, 1935). Ainsi était établie, fait intéressant, une divergence d'influence

entre l'hormone thyroïdienne et les produits iodés sur l'athérogenèse et la lipémie. Le développement de l'athérosclérose est nettement atténué sous l'influence de ces remèdes, bien que la lipémie (en particulier l'hypercholestérolémie) puisse ne pas être sensiblement modifiée. Page et Bernard (1935) ont observé une action analogue de l'iode organique. Toutefois, les hormones thyroïdienne et thyréotrope agissent sur l'athérogenèse et sur l'hypercholestérolémie (Turner et d'autres, 1938). Il est possible que le principal point d'application de l'hormone thyroïdienne soit le tissu artériel dans lequel se dépose le cholestérol, et non le taux des lipides sanguins. On suppose que l'hormone thyroïdienne agit sur la perméabilité vasculaire. On a constaté que, de même que les iodures, cette hormone diminue la perméabilité vasculaire et peut ainsi faire obstacle au passage des particules lipidiques dans le tissu de l'intima.

Stamler, Katz et coll. (1950) ont essayé de savoir à quel point l'hormone thyroïdienne en tant qu'agent stimulant le métabolisme basal influe sur l'athérogenèse. Comme stimulant du métabolisme fut choisi le dinitrophénol. Son influence sur les lipides sanguins et l'athérosclérose a été étudiée sur des oiseaux et comparée à l'action de l'hormone thyroïdienne. On a trouvé que le dinitrophénol stimulait fortement le métabolisme sans faire baisser la cholestérolémie alimentaire, ni l'indice $\frac{\text{cholestérol}}{\text{phospholipides}}$, comme le fait l'hormone thyroïdienne ; c'est la raison pour laquelle le dinitrophénol n'influe pas sur le développement de l'athérosclérose expérimentale. Par conséquent, l'hormone de la thyroïde frène l'athérogenèse non pas en augmentant le métabolisme basal, mais de quelque manière spéciale.

Récemment, Kritchevsky, Langan et Mognihan (1961) ont étudié l'action de deux isomères de la thyroxine, dextro et lévogyre, dans l'athérosclérose cholestérolique expérimentale. La thyroxine dextrogyre s'est avérée plus efficace en ce qui concerne l'atténuation de la gravité des lésions athéroscléreuses. Les deux isomères diminuaient la cholestérolémie chez les animaux d'expérience par rapport à ceux du groupe témoin (qui ne recevaient que du cholestérol), mais la teneur de l'aorte en cholestérol restait identique dans tous les cas. Dans la période d'involution des altérations produites par le cholestérol, c'est-à-dire après cessation du nourrissement des animaux, la régression de l'hypercholestérolémie et de la lipoïdose sous l'influence des deux isomères fut plus rapide que pour le groupe témoin. Oliver et Boyd (1956) se servirent d'analogues de la thyroxine pour abaisser le taux du cholestérol sanguin sans modifier le coefficient respiratoire, c'est-à-dire sans influer sur le métabolisme basal.

L. Miasnikov et Zaïtsev (1962) ont utilisé comme indicateur du cholestérol marqué en 4-^{14}C pour étudier l'influence de l'extrait thyroïdien sur le métabolisme du cholestérol chez des lapins de la-

boratoire atteints d'athérosclérose. Après ingestion de cholestérol marqué au 45e jour des expériences de nourrissement au cholestérol ordinaire, on calculait au moyen d'un compteur à scintillation (Gjone et coauteurs) la teneur du sang, de la paroi aortique, des tissus hépatique et surrénal des lapins en cholestérol marqué. Dans une autre série d'expériences, les lapins reçurent, en plus de cholestérol, de l'extrait thyroïdien pendant la même

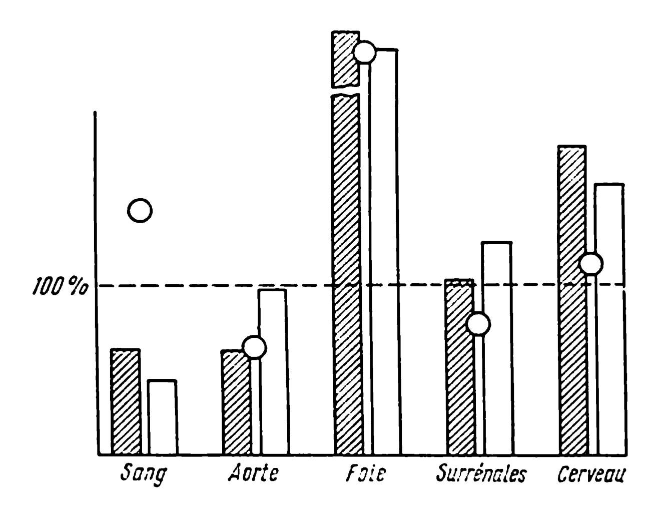


Fig. 27. Influence de l'extrait thyroïdien sur la répartition du cholestérol marqué dans les organes et teneur totale de ceux-ci en cholestérol

Les colonnes hachurées indiquent le cholestérol marqué en 4-^{14}C ; les blanches, la quantité totale de cholestérol ; les cercles, l'activité spécifique du cholestérol ; 100 %, les témoins (lapins nourris au cholestérol, sans extrait thyroïdien)

durée, après quoi on leur administra du cholestérol marqué et les mêmes recherches furent exécutées (fig. 27). En outre, à un groupe témoin de lapins sains on fit prendre du cholestérol radioactif sans leur donner non plus d'extrait thyroïdien. Il s'est avéré que chez les animaux sains, la plus forte radioactivité (24 heures après l'administration de cholestérol marqué) était observée dans les surrénales, puis dans le foie, l'aorte et le cerveau. Chez les lapins à un stade précoce d'athérosclérose, on décelait une radioactivité plus forte du sérum sanguin et du tissu de l'aorte et plus basse du foie, des surrénales et du cerveau que chez les animaux sains.

L'extrait thyroïdien donné dans les conditions de l'athérosclérose alimentaire entraîne chez les lapins une forte accumulation de cholestérol dans le foie et une diminution sensible de sa teneur

dans le sang et l'aorte. Le dosage pondéral du cholestérol dans les mêmes organes et dans les mêmes conditions confirme cette différence. Ainsi, tout en protégeant la paroi artérielle contre le dépôt de cholestérol, l'extrait thyroïdien le transporte pour ainsi dire dans le foie où il s'accumule. Il est possible que là il subisse une transformation métabolique en d'autres substances ou qu'il soit partiellement éliminé avec la bile. Indiquons à ce propos que, selon les données de Mosbach et Abell (1961), l'hormone thyroïdienne stimule la transformation du cholestérol en acides biliaires.

En tout cas, les expériences avec l'extrait thyroïdien démontrent qu'il peut se produire dans l'organisme des changements importants rapides dans le mouvement des lipides (dans le sens d'une infiltration par eux de divers organes). Dans le cas donné, ce changement peut être considéré comme favorable cliniquement du point de vue de la prophylaxie de l'athérosclérose. Certes, en tant que médication curative et prophylactique, l'extrait thyroïdien semble être impropre étant donné son action fâcheuse possible sur tels ou tels organes, en particulier sur le cœur qui souffre tant de l'athérosclérose. Citons à ce sujet les données de Boyd et Montgomery (1961) qui, en administrant à des rats de la tri-iodo-4-thyroxine, ont obtenu de petits foyers de nécroses dans le myocarde.

Outre ce qui précède, nous ne devons pas ne pas prendre en considération un autre lien causal : une cholestérolémie excessive peut conduire secondairement à un dérèglement de la fonction thyroïdienne. La preuve en est donnée par une recherche de Kipchidzé (1957), collaborateur de l'Institut de Thérapeutique, qui a exploré au moyen de l'iode radioactif la fonction de la thyroïde dans la période de reproduction de l'athérosclérose chez le lapin par le procédé habituel de nourrissement au cholestérol. Il y a mis en lumière que dès les premières semaines d'expérience, la fonction thyroïdienne commence à être affaiblie et qu'au maximum de développement de l'athérosclérose, elle est notablement diminuée. Le cholestérol introduit en excès dans l'organisme inhibe, par conséquent, la fonction de la thyroïde. Une baisse d'activité de celle-ci peut être un facteur complémentaire stimulant et accélérant le processus athéroscléreux déclenché par le nourrissement au cholestérol. Ceci nous montre toute la complexité des mécanismes qui entrent en jeu dans une expérience relativement simple telle que la reproduction de l'athérosclérose chez des lapins par ingestion de cholestérol.

Importance du pancréas

Les expériences de Stamler et Katz (1951) ont montré que l'exérèse du pancréas chez les oiseaux favorise un développement plus accentué et rapide de l'athérosclérose provoquée par ingestion de cholestérol ; l'hypercholestérolémie alimentaire était d'autre part plus fortement accusée.

On dispose d'observations expérimentales sur le développement de l'athérosclérose de l'aorte et des coronaires chez des chiens dépancréatisés restés vivants plusieurs mois après l'intervention chirurgicale (Hueper, 1945). L'exérèse partielle du pancréas ne suscite ni athérosclérose ni graves altérations de la composition des lipides sanguins.

On n'observe pas l'athérosclérose chez les chiens dépancréatisés si on leur injecte systématiquement de l'insuline et que l'on compense ainsi le dérèglement du métabolisme hydrocarboné. L'injection de l'insuline, expérimentalement comme cliniquement, conduit à une diminution du taux des lipides et du cholestérol sanguins (Lévina).

Les recherches concernant l'influence du diabète alloxanique sur l'athérogenèse sont d'un grand intérêt. Selon les données de Duff et simultanément de Payne (1950), le diabète alloxanique non seulement ne stimule pas la genèse de l'athérosclérose provoquée chez les lapins par ingestion de cholestérol, mais l'entrave plutôt. Il est possible que cette action soit due à la phospholipémie élevée qui se développe alors (combinée à l'hypercholestérolémie) ; de plus, en raison de l'accumulation considérable de phospholipides dans le sang, l'indice $\frac{\text{cholestérol}}{\text{phospholipides}}$ diminue. Il est vrai que dans les expériences de nourrissement au cholestérol de lapins atteints de diabète alloxanique, on arrivait à provoquer une hypercholestérolémie très forte (plus de 2 000 mg %) sans que l'athérosclérose apparaisse. Jones, Gofman, Lindgren et d'autres (1951) ont établi qu'alors c'est le taux des fractions de lipoprotéines du groupe Sf 40 à 100 et non de la classe Sf 10 à 30 qui augmentait. Le fait que dans le diabète alloxanique l'athérosclérose se développe difficilement, malgré un objet et une méthode de reproduction classiques (nourrissement de lapins au cholestérol) et une colossale accumulation de cholestérol dans le sang, est considéré par les auteurs comme une preuve convaincante que l'apparition de l'athérosclérose n'est pas le simple résultat de l'administration de cholestérol et d'une hypercholestérolémie élevée mais la conséquence de troubles biologiques compliqués de la formation de certains complexes protidolipidiques strictement déterminés, lipoprotéines de la classe Sf 10 à 30 ; les complexes plus volumineux (Sf 40 à 100) bien que se rencontrant alors dans le sang n'ont apparemment aucun rapport avec la pathogénie de l'athérosclérose expérimentale ou clinique. Dans le diabète alloxanique, il se produit manifestement certaines conditions qui entravent la formation de lipoprotéines de la classe Sf 10 à 30 et favorisent au contraire la combinaison du cholestérol alimentaire en complexes Sf 40 à 100, ce qui préserve les parois artérielles de l'infiltration cholestérolique et de l'athérosclérose. Il est difficile de dire à quel point ce mécanisme peut exercer une action prophylactique dans les cas de diabète sucré grave où, malgré l'hypercholestérolémie et la dystrophie graisseuse du foie, on ne trouve pas d'athérosclérose prononcée.

Rôle des hormones hypophysaires et surrénales

Le rôle des hormones hypophysaires et surrénales dans la genèse de l'athérosclérose mérite également notre attention. On sait que la maladie de Cushing s'accompagne d'hypercholestérolémie et qu'elle est fréquemment compliquée d'une athérosclérose grave, tout comme les états évoluant avec hyperactivité surrénalienne. Il est probable d'ailleurs que la tendance à l'athérosclérose dans l'hyperfonction antéhypophysaire (maladie de Cushing et acromégalie), ainsi que dans l'hyperfonction des surrénales, soit en rapport non seulement avec des troubles du métabolisme lipidique, mais aussi avec une hypertension artérielle, caractéristique de ces états. Ces observations cliniques font bien comprendre l'intérêt suscité par le problème du rôle de l'appareil hypophyso-surrénal dans la pathogénie de l'athérosclérose, d'autant plus que, selon la théorie de Selye, cet appareil est d'une grande importance en pathologie et qu'il réalise l'effet du stress sur l'organisme humain.

Les ouvrages médicaux traitant de l'influence des hormones hypophyso-surrénales sur la genèse de l'athérosclérose expérimentale et sur les lipides sanguins ne sont pas exempts de contradictions.

Il faut signaler avant tout que la surrénalectomie chez les rats influe peu sur le taux du cholestérol sanguin et hépatique de même que sur sa synthèse, évaluée au moyen de l'acide acétique marqué (Schotz, Masson et d'autres, 1955). L'administration de cortisone augmente le taux du cholestérol plasmatique et stimule sa synthèse dans le foie. Stamler, Pick et Katz (1954) ont établi que chez les oiseaux la cortisone stimule l'athérosclérose alimentaire des coronaires et de l'aorte. Selon les données de ces auteurs, la cortisone en elle-même, sans cholestérol, ne suscite pas l'athérogenèse. La désoxycorticostérone non plus ne provoque pas l'athérosclérose, mais quand on nourrit l'animal d'expérience au cholestérol, cette maladie est quelque peu activée.

L'hydrocortisone et l'ACTH n'agissent pas sur l'athérogenèse, bien qu'elles augmentent la lipémie.

L'administration de cortisone à des lapins sains (expériences de Cook, Ray, Davidson et d'autres, 1952) augmente légèrement la concentration du cholestérol sanguin et le taux des lipoprotéines de la classe Sf 10 à 30, sans déclencher d'altérations athéroscléreuses dans l'aorte. Chez des lapins nourris au cholestérol et auxquels on donne de la cortisone, on n'observe pas de modifications appréciables dans le taux du cholestérol et des lipoprotéines sériques, ni d'influence sur le processus athéroscléreux de l'aorte par rapport à des animaux n'ayant reçu que du cholestérol. La désoxycorticostérone fait légèrement baisser le taux des lipides sanguins et l'intensité de l'athérosclérose.

Les recherches de Raab (1939, 1953) concernant l'action des catécholamines (adrénaline, lévartérénol) sur les vaisseaux offrent un

certain intérêt. Ces catécholamines, produits d'une neurosécrétion sympathique, sont absorbées par les parois vasculaires à partir du flux sanguin. Avec l'âge, la concentration des catécholamines dans l'aorte, ainsi que dans le myocarde et les reins, augmente. L'adrénaline et le lévartérénol ont une affinité pour la lécithine et se combinent aisément à elle dans le tissu des surrénales, des complexes lipido-adrénaliques en ont été extraits ; ces mêmes complexes ont été isolés aussi à partir du sang des hypertendus et des athéroscléreux. L'administration de ces extraits à des lapins a entraîné, selon Raab, un épaississement de l'intima, une activation et une intensification de son imprégnation en cholestérol, ainsi que des nécroses et la calcinose de la tunique musculeuse de l'aorte. Il est probable que cet effet soit dû à l'action conjuguée des lipides (infiltration de l'intima) et de l'adrénaline (dont on connaît bien l'action sur la media de l'aorte).

Selon les données de Vinogradski (1958-1959), la cortisone et l'ACTH stimulent l'hypercholestérolémie alimentaire ; le taux des phospholipides sanguins augmente moins sensiblement, aussi l'indice $\frac{\text{phospholipides}}{\text{cholestérol}}$ diminue. Les deux hormones provoquent une inhibition nette de l'athérosclérose expérimentale chez les lapins. Les hormones seules, sans administration de cholestérol, font légèrement augmenter le taux des lipides sanguins, mais elles ne provoquent pas la lipoïdose vasculaire. Ainsi, selon cet auteur, la cortisone et l'ACTH, bien que stimulant plutôt l'hypercholestérolémie, freinent le développement de l'athérosclérose expérimentale. En même temps, on a établi l'absence de corrélation directe entre la lipoïdose et le niveau de la tension artérielle. Il reste à admettre que la cortisone agit de quelque façon sur la paroi artérielle (intima) la rendant moins perméable à l'infiltration cholestérolique.

Adlersberg, Chun-I-Wanga et Strauss (1957) ont obtenu des données expérimentales analogues. Ces auteurs ont fait prendre à un groupe de lapins de l'hyaluronidase, en plus du cholestérol et de la cortisone, et ont constaté que sous son influence les atteintes athéroscléreuses empiraient. Ces expériences ont mis en lumière l'action antagoniste de la cortisone et de l'hyaluronidase sur la perméabilité de la paroi vasculaire et sur le développement de la lipoïdose, c'est-à-dire de l'athérosclérose. Les données de ces recherches soulèvent une question, celle de savoir à quel point le degré divers de dépôt lipidique dans l'intima peut être dû à des modifications quantitatives et qualitatives de la composition des mucopolysaccharides de la substance fondamentale des parois vasculaires.

En ce qui concerne l'adrénaline, l'hormone de la médullo-surrénale, il en a été parlé plus haut à propos de l'influence de l'effet sympathique sur les coronaires et sur l'apparition de névroses coronarogènes. On ne sait à quel point l'adrénaline peut influer sur

la lipoïdose vasculaire. Wong, Johnson et Sampson (1962) expérimentant sur de jeunes coqs n'ont obtenu de résultats positifs sur ce point ni sous le rapport des lipides sanguins, ni sous celui de l'examen histologique des parois vasculaires. Mais on peut douter que de jeunes coqs soient un objet expérimental adéquat pour étudier l'action des catécholamines, de même que le rôle du système nerveux central dans la genèse du processus pathologique considéré.

En terminant cet aperçu des données expérimentales concernant l'influence de diverses hormones sur la genèse de l'athérosclérose, nous ne devons pas perdre de vue cette considération.

* * *

De ces données expérimentales sur le développement de l'athérosclérose nous pouvons tirer les conclusions suivantes.

1. Le modèle de l'athérosclérose obtenu sur des lapins par ingestion de cholestérol avec la nourriture sert de base à la plupart des travaux expérimentaux dans ce domaine. Il démontre de façon nette le rôle capital du facteur alimentaire dans la genèse de l'athérosclérose. En même temps, il souligne l'importance du cholestérol en tant que corps chimique déposé dans l'intima des artères et suscitant le développement de l'athérosclérose.

2. La reproduction de l'athérosclérose par introduction de cholestérol avec la nourriture à d'autres animaux : oiseaux, chiens, singes, confirme définitivement le rôle de celui-ci dans la genèse de l'athérosclérose en tant que facteur causal général et récuse ainsi les objections contre le choix des lapins pour modèle parce que ceux-ci par leurs conditions de nourriture soi-disant ne conviendraient pas pour étudier le problème de l'athérosclérose.

3. Toutefois, les expériences de reproduction de l'athérosclérose chez les chiens démontrent de façon convaincante l'importance des facteurs endogènes dans le développement de ce processus pathologique, car il ne peut être provoqué chez eux qu'en inhibant la fonction de la thyroïde. Dans une certaine mesure, ce facteur détermine aussi, sans aucun doute, la sensibilité individuelle des autres animaux à l'obtention chez eux de l'athérosclérose par voie alimentaire.

4. L'action inhibitrice de l'hormone thyroïdienne sur le développement de l'athérosclérose, constatée expérimentalement, fait entrevoir toute une série de questions complexes concernant la participation des processus généraux du métabolisme et de la fonction hépatique dans la pathogénie de cette maladie ; leur solution future doit faire avancer considérablement l'étude des problèmes de l'athérosclérose.

5. L'étude de l'effet des hormones génitales dans l'athérosclérose expérimentale est d'une grande importance pour bien comprendre les rapports entre le sexe et la prédisposition à l'athérosclérose.

6. Les influences nerveuses jouent un rôle de tout premier ordre dans le développement de l'athérosclérose expérimentale ; cette dernière est fortement stimulée en cas d'hyperfonction (d'« excitation ») de certains segments du système nerveux central et atténuée en cas de diminution de leur fonction (de leur « excitabilité »). Il faudra étudier l'éventualité du développement de l'athérosclérose sous l'effet d'influences nerveuses extérieures au facteur alimentaire. La nature de ces influences dans l'athérosclérose réside, d'une part, dans des modifications fonctionnelles des parois vasculaires (en particulier, dans l'athérosclérose coronarienne), d'autre part, dans des altérations de la composition lipidique et surtout cholestérolique du sang.

7. Le facteur hémodynamique (mécanique) favorise grandement le développement des lésions athéroscléreuses provoquées par le cholestérol alimentaire. L'athérosclérose est particulièrement intense quand la perméabilité des parois vasculaires est accrue, ce qui souligne l'importance de l'état même des parois vasculaires dans l'athérosclérose.

8. La reproduction de l'athérosclérose sans recours au cholestérol (au moyen de graisse par exemple) mérite notre attention, mais elle demande à être confirmée.

Chapitre VI

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Données générales

Actuellement, malgré le nombre immense de travaux consacrés à ce problème, le tableau morphologique et la morphogenèse de l'athérosclérose humaine (et, dans une moindre mesure, expérimentale) sont décrits de façon assez disparate, ce qui témoigne de points obscurs dans l'interprétation de la nature de cette maladie. Conformément à la théorie qui prévaut dans notre pays et est surtout étayée par les travaux d'Anitchkov et coll., il y a, à la base de l'athérosclérose, une lipoïdose de l'intima des grosses artères de type élastique. Selon une autre théorie, admise particulièrement par l'école pathologique allemande, la lipoïdose n'est pas essentielle dans l'athérosclérose, elle ne représente dans le meilleur des cas qu'une des étapes de la morphogenèse de l'athérosclérose, laquelle a pour base une lésion des éléments fibreux de la paroi vasculaire, s'accompagnant d'œdème et d'altération de leur composition protidique et collagène. Il est donc nécessaire d'examiner brièvement ces deux points de vue et de les apprécier en tenant compte de l'étiologie de la maladie et des données expérimentales.

Selon le premier, la maladie commence par un dépôt de lipides, en premier lieu de cholestérol, dans l'intima des vaisseaux de type élastique. La *lipoïdose artérielle* n'est pas encore l'athérosclérose, elle est la première étape des modifications qui y conduisent.

La lipoïdose s'exprime par l'apparition à la surface interne des artères de taches et traînées jaunes, plates ou faisant légèrement saillie au-dessus de l'intima. Selon les données de Tsinzerling et Soloviov (1929-1930), les taches lipoïdiques apparaissent dans les artères dès le bas âge. Ainsi, dans les six premiers mois de la vie, on les remarque dans quelques cas d'autopsie, en petit nombre il est vrai. Chez les enfants plus grands, la lipoïdose est plus fréquente, plus intense et plus étendue. Si on suit la répartition de la lipoïdose selon les différentes tranches d'âge (comme l'ont fait les auteurs susmentionnés), on note une certaine relation entre l'intensité de ce processus et les différentes zones vasculaires. C'est dans l'aorte (et surtout sur sa paroi postérieure) que les taches lipoïdiques apparaissent le plus tôt, d'abord dans la région ostiale des coronaires, dans un canal artériel persistant, puis dans l'aorte

thoracique et sur sa crosse, surtout à la naissance des grosses artères, plus tard dans l'aorte abdominale. Dans les grosses artères partant de l'aorte, les taches lipoïdiques apparaissent plus tardivement.

Dans les coronaires, la lipoïdose se rencontre dès l'âge de 10-15 ans ; dans les artères cérébrales, bien plus tard, à la fin de la troisième ou de la quatrième décennie. La lipoïdose s'observe le plus souvent et le plus tôt le long des troncs principaux, plus tard, dans les ramifications (où elle est exprimée plus faiblement). La localisation des taches lipoïdiques dans le système artériel dépend manifestement pour beaucoup des conditions hémodynamiques : elle est plus fortement accentuée et plus fréquente aux endroits soumis à une action physique plus grande : pression du sang sur la paroi artérielle, étirement de cette dernière, etc.

Quelle importance pour la lipoïdose artérielle aura donc le développement dans les vaisseaux d'altérations hyperplastiques ? Selon les données de Jores (1924), on découvre les lipides le plus souvent et en grande quantité dans les couches élasto-musculaire et hyperplastique de l'intima. Tsinzerling a montré que les couches hyperplastiques se trouvent dans la paroi artérielle précisément aux endroits où apparaissent par la suite des taches lipoïdiques.

La relation entre la localisation des taches lipoïdiques et l'intensité du courant sanguin révèle l'origine infiltrative des taches. Il ne fait aucun doute que les lipides se déposant dans les parois vasculaires proviennent du sang. L'idée d'une formation locale d'un corps chimique aussi complexe que le cholestérol est peu vraisemblable. Les lipides apparaissent très tôt dans les cellules de l'intima. Ces cellules appartiennent à des éléments indifférenciés de type cambial (mésenchyme). Les lipides s'y déposent sous forme de fines gouttelettes. On ne sait quel rôle joue en ceci l'absorption active (« biologique ») par les cellules de particules colloïdales ou si la pénétration de ces dernières dans le protoplasma cellulaire obéit aux lois de la chimie physique des colloïdes. Les cellules chargées de lipides augmentent de volume, une partie d'entre elles voit leur forme modifiée (de polyédriques à prolongements qu'elles sont habituellement elles deviennent sphériques) et se transforment en cellules dites xanthomateuses.

Mais la substance interstitielle intercellulaire subit également l'infiltration lipidique. Selon les données des collaborateurs d'Anitchkov, les lipides du réseau sanguin en même temps que la lymphe tissulaire passent dans l'épaisseur de la paroi vasculaire pour se déposer surtout dans la substance interstitielle et être partiellement absorbés par les cellules de l'intima. Ce cheminement des lipides du sang et de la lymphe tissulaire à travers la substance interstitielle fait comprendre la relation signalée par de nombreux chercheurs : les particules lipidiques pénétrant dans la paroi vasculaire se déposent en notable quantité à la surface des fibres élastiques. Selon les données d'Aschoff, la membrane limite interne

de l'intima apparaît comme un obstacle à l'irruption de la lymphe tissulaire de la lumière vasculaire dans les couches plus profondes de la paroi du vaisseau. C'est principalement à la surface de cette membrane tournée vers la lumière vasculaire que les particules lipidiques contenues dans la lymphe sont retenues.

Okounev et Glasounov ont donné une explication de l'infiltration de la paroi artérielle par la pénétration des particules lipidiques à partir de la lumière vasculaire. Il existe une autre explication de cette pénétration des lipides dans l'intima : par les *vasa vasorum* (Duff, 1935). Il est possible que l'une et l'autre voies aient leur importance.

On connaît des stades et formes d'infiltration lipidique des parois artérielles sans aucun phénomène de sclérose proprement dite. Bien plus, les taches lipoïdiques, si souvent rencontrées dans l'enfance, sont, sans aucun doute, aptes à disparaître ultérieurement, à se résorber (Tsinzerling, 1953). Ainsi, au début, la lipoïdose vasculaire est un processus mobile, instable, réversible. Légèrement exprimée dès les premières années de la vie, elle connaît soit une régression, soit une progression et de nouvelles poussées et c'est seulement avec le temps qu'elle devient une des plus importantes manifestations de l'athérosclérose.

Du point de vue anatomopathologique, les *plaques athéromateuses* ou épaississements conjonctifs focaux des parois artérielles à l'endroit des dépôts lipidiques sont l'expression la plus typique de l'athérosclérose. Elles ont une forme et une grandeur variées, des bords bien délimités, une couleur grisâtre ou jaunâtre et font plus ou moins saillie au-dessus de l'intima. Dans leur profondeur, on voit transparaître des masses jaunes (dépôts lipidiques). Ces dépôts sont encore mieux visibles sur une coupe des plaques et représentent une masse en forme de bouillie (athérome). La surface des foyers athéroscléreux est, par endroits, ulcérée ; ces ulcérations sont remplies de masses lipidiques ; du côté de la lumière vasculaire, elles sont ordinairement recouvertes de thrombus. Autour des plaques athéromateuses, on trouve ordinairement des taches lipoïdiques ; dans la plupart des cas, on en découvre également dans d'autres parties de la paroi vasculaire dépourvues de plaques. Entre les infiltrats lipidiques et les plaques athéroscléreuses existent toutes sortes de transitions (Anitchkov) ; on découvre aussi un tableau de formation de foyers plus élevés à partir de taches lipoïdiques plates ; ces foyers se remplissent de tissu fibreux épais qui repousse les masses lipidiques dans les couches profondes.

Les plaques apparaissent ordinairement dans les régions des artères où les taches lipoïdiques se sont formées plus tôt et avec plus d'intensité. En règle générale, elles se trouvent dans l'intima des vaisseaux de type élastique. Ordinairement, on les rencontre dans les plus grosses artères, dans l'aorte surtout, ainsi que dans les coronaires cardiaques. On les trouve régulièrement à la région

ostiale des artères, aux ramifications, crosses, rétrécissements ou dilatations des vaisseaux, etc. D'une manière générale, les plaques sont plus accentuées dans les régions centrales des artères et plus faiblement, à leur périphérie. Habituellement, dans les parties proximales, elles sont plus « vieilles » (c'est-à-dire qu'y prédomine une base fibreuse), alors que dans les parties distales, elles sont plus « jeunes » (c'est-à-dire que la lipoïdose prédomine, tandis que l'induration scléreuse est peu prononcée). Dans les plaques anciennes, cicatricielles, les inclusions lipidiques manquent parfois. Il n'est pas rare d'observer une structure plus complexe des plaques : une lipoïdose secondaire vient se superposer à une base conjonctive. Du reste, il n'y a pas pleinement correspondance entre les endroits où apparaît la lipoïdose précoce (infantile) et ceux où se développent des plaques athéroscléreuses. Il n'y a pas non plus de dépendance directe entre le moment d'apparition des lésions athéroscléreuses et l'intensité de leur développement à la période tardive. De même, la « fréquence d'apparition d'altérations athéroscléreuses dans les diverses parties du système artériel ne coïncide pas avec leur degré de développement dans ces mêmes parties » (Anitchkov).

Les accumulations de lipides qui se forment dans la couche hyperplastique de l'intima des artères sont au début recouvertes du côté de la lumière vasculaire d'une mince couche lâche de tissu conjonctif formé à partir de la couche cellulaire sous-endothéliale. Cette couverture de l'infiltrat lipidique est composée d'un enchevêtrement de fibres précollagènes et collagènes. Du point de vue morphologique et histogénique, elle se rattache aux couches hyperplastiques et conjonctives qui représentent la charpente de l'infiltrat lipidique. Le tissu conjonctif des plaques constitue la continuation (sous une forme modifiée) de la couche conjonctive de l'intima. Au centre de la plaque sont incluses des masses lipidiques qui infiltrent aussi les parties périphériques ; la membrane interne sert de limite aux amas de masses lipidiques. Par la suite, la plaque superficielle recouvrant les taches lipoïdiques devient plus épaisse et plus consistante, elle se compose de fibres hyalinisées larges ; on y trouve aussi des fibres élastiques et des fibroblastes étirés en longueur.

Ainsi, le dépôt de lipides précède le développement des plaques : c'est précisément « à partir des taches lipoïdiques que se développent ultérieurement les plaques ou épaississements du tissu conjonctif » (Anitchkov).

Cette succession évolutive de l'athérosclérose telle que nous venons de la décrire (lipoïdose avec formation ultérieure de plaques) est discutée par différents auteurs. Ainsi, Wilens (1951) qui a décrit l'accumulation de lipides en bordure des plaques, tant fraîches que de vieille date (calcifiées ou ulcérées), a émis l'hypothèse que le dépôt de lipides n'est pas lié à la formation de plaques, que c'est

un processus secondaire ou parallèle (mais probablement les observations de l'auteur parlent-elles seulement d'un dépôt complémentaire de lipides, en particulier sur les plaques, et ne touchent pas à l'essence même du problème). Un des adversaires les plus catégoriques de la théorie cholestérolique de l'athérosclérose, le pathologiste allemand Meyer (1952), indique que la disposition des plaques athéroscléreuses est fonction de troubles locaux de la structure des artères ou de conditions hémodynamiques, indépendante de la lipoïdose préliminaire de l'intima (on peut objecter à cela que les dépôts lipidiques pouvaient avoir subi une régression au moment de la découverte des plaques, ne laissant derrière eux que des traces de réactions mésenchymateuses).

L'objection la plus sérieuse au point de vue qui réunit ensemble les processus de formation des taches lipoïdiques et de développement des plaques athéroscléreuses c'est l'intervalle de temps important qui s'écoule entre le début du dépôt de lipides dans les parois artérielles (dès l'enfance) et celui de la formation des plaques athéroscléreuses (ordinairement à l'âge mûr). Les taches lipoïdiques apparaissant dans le jeune âge ne conduisent nullement avec une régularité tant soit peu constante à des altérations conjonctives réactionnelles de la paroi vasculaire (bien qu'elles puissent dans certains cas en être accompagnées) ; en tout cas, elles peuvent se maintenir assez longtemps en qualité d'infiltrats lipidiques, sans se transformer en « plaques ». Pourquoi s'écoule-t-il tant de temps entre l'apparition de la lipoïdose et celle de l'athérosclérose ? Meyer estime que la néoformation de tissu conjonctif n'est pas en relation causale avec la lipoïdose, mais que l'apparition de lipides dans les plaques doit être considérée comme un « processus secondaire et subordonné ».

Cet intervalle dans le temps entre la lipoïdose et l'athérosclérose, il convient de le signaler, ne signifie pas que la lipoïdose ne joue pas de rôle dans le développement de l'athérosclérose. La lipoïdose peut apparemment être considérée comme une des manifestations de « présclérose ». Son évolution prolongée et bénigne avec des périodes d'atténuation et même de régression alternant avec de nouvelles vagues de dépôts de lipides reflète évidemment l'évolution générale des processus métaboliques de l'organisme.

Bredt (1961), professeur d'anatomie pathologique à Mayence, présente tout autrement la morphogenèse de l'athérosclérose (artériosclérose). Les premières altérations de l'intima consistent en une augmentation de la teneur en liquide de sa substance fondamentale ; cet œdème ne contient pas de graisse et s'observe parfois dès le jeune âge. Des particules protidiques et des mucopolysaccharides acides y apparaissent ensuite, puis en liaison avec les cellules mésenchymateuses de délicates fibrilles argyrophiles se constituent qui se transforment en fibres collagènes; elles s'hyalinisent enfin et ainsi se forme le tissu cicatriciel. Plus tard apparaissent des phéno-

mènes de dégénérescence, athéromes, ulcérations, etc. Par conséquent, la lipoïdose ne prend pas part à la formation de ces plaques en foyers qui se développent en tant qu'épaississements d'éléments conjonctifs, bien que des gouttes de graisse, des cristaux de cholestérol puissent y être trouvés. Müller (1949) a décrit des modifications analogues en étudiant la morphogenèse de cas mortels de sclérose coronarienne chez des hommes jeunes. Il souligne l'importance de la « fusion » des éléments mésenchymateux, des fibres élastiques entre autres, celle-ci entraînant de graves altérations structurales dans la paroi artérielle. Dans les foyers nécrotiques (ou athéromes) qui se forment ensuite, on trouve une quantité plus ou moins grande de lipides, de cholestérol entre autres, et ce souvent sous forme cristallisée (Holle, 1943).

Les auteurs allemands insistent sur ce point que l'athérosclérose (artériosclérose) est avant tout une affection des artères et non du métabolisme lipidique. A la question de savoir si la découverte de lipides dans les parois vasculaires est indispensable pour le diagnostic anatomopathologique de cette maladie, ils répondent même par la négative. Selon eux, l'artériosclérose évolue sans qu'on puisse démontrer la présence de dépôts lipidiques ; en même temps, ils estiment incorrect de classer parmi les altérations athéroscléreuses toutes les formes d'accumulation dans la paroi artérielle de gouttelettes de graisse, si accentuées qu'elles soient. De plus, autant qu'on puisse en juger d'après ces travaux, ils décrivent réellement les mêmes processus pathologiques qui définissent notre diagnostic d'athérosclérose : catastrophes coronariennes, atteintes scléreuses de vaisseaux du cerveau et des membres.

Sans m'arrêter aux détails du problème discuté, je veux seulement signaler combien il est difficile de juger des processus initiaux d'après des données purement descriptives. On peut toujours discuter pour savoir ce qui dans ces données est primaire et ce qui est secondaire, d'autant qu'aux stades avancés se produit ordinairement une « superposition » des altérations en raison de l'évolution ondulatoire propre à cette maladie. Voilà pourquoi l'athérosclérose expérimentale, dans laquelle on peut suivre tous les stades successifs de la maladie à commencer par les plus précoces, aux limites mêmes de la norme, est une source vraiment instructive pour la compréhension de ce processus chez l'homme. Il est vrai qu'on peut toujours objecter que dans l'expérimentation on a affaire à un processus qui n'est pas le même ou pas tout à fait le même que chez l'homme.

Pour l'étude des stades les plus précoces de l'évolution de l'athérosclérose dans l'expérience comme en clinique, des perspectives très intéressantes sont offertes par l'utilisation du microscope électronique. A l'Institut de Thérapeutique a été entrepris, du point de vue morphologique, un essai d'étude des stades les plus précoces du développement de l'athérosclérose cholestérolique chez les la-

pins, en particulier par microscopie électronique (A. Miasnikov, Vikhert, Kassatkina, Klembovski, 1962).

En microscopie optique, on ne découvre pas de lipides dans l'intima au cours des dix premiers jours de nourrissement des animaux. Mais déjà à cette période se réalisent certaines modifications du tissu élastique, particulièrement dans la membrane élastique interne et partiellement dans les fibres élastiques de la tunique musculeuse (fig. 28) sous forme de leur fragmentation, d'épaississements irréguliers des fibres, de perte de netteté de leurs contours ; dans la membrane élastique se remarquent des ruptures. Ces altérations s'accompagnent de petites hémorragies intramurales dans les zones de rupture (fig. 29). Aux endroits où le tissu élastique est modifié, on observe un épaississement de l'intima par accumulation de protides et de liquide ne contenant pas de lipides (fig. 30). Les premiers signes de lipoïdose chez les lapins apparaissent au 10e jour de nourrissement sous forme d'amas lipidiques dans l'intima le long des fibres élastiques, d'ordinaire localisés extracellulairement (fig. 31). A partir du 15e jour d'expérience, on remarque le tableau net d'une lipoïdose de la paroi vasculaire avec formation de foyers xanthomateux typiques (fig. 32). A partir du 20e-30e jour, on observe l'apparition d'une lipoïdose présentant un double aspect : formation d'amas lipidiques en foyers à la surface (fig. 33) et leur pénétration plus diffuse dans la profondeur du tissu de la paroi artérielle vers la media (fig. 34).

La microscopie électronique révèle déjà 24 heures après l'administration du cholestérol des dépôts de particules osmiophiles à la surface libre des cellules endothéliales en forme de « bonnet » (fig. 35). Les contours des cellules se modifient ondulatoirement, formant par endroits des saillies englobant des particules lipidiques. Il est probable que ces dernières pénètrent dans la cellule, bien qu'on n'y découvre pas à cette période précoce la présence nette de lipides. On observe la vacuolisation du noyau cellulaire. La couche sous-endothéliale n'étant pas prononcée, l'endothélium se trouve en contact direct avec la membrane élastique. Au 4e jour de nourrissement, on distingue par endroits des épaississements de la membrane élastique (fig. 36). A partir du 6e jour et plus tard, les fibres élastiques de la tunique musculeuse s'épaississent aussi (fig. 37) ; les petites cellules musculaires (*smooth muscle cells*) se désorganisent et se vacuolisent ; dans toute l'épaisseur de la paroi, on constate des gouttes ou des particules osmiophiles.

Ainsi, la pénétration du cholestérol dans l'intima (par les cellules endothéliales), qui survient dès les premiers jours de son administration à des lapins, conduit à des altérations dans le tissu élastique de l'intima (et, plus tard, de la media) et, en même temps, au développement dans ces régions d'un œdème particulier avec accumulation de protides ; la formation d'amas lipidiques suivie de l'apparition de plaques athéromateuses est observée bien plus

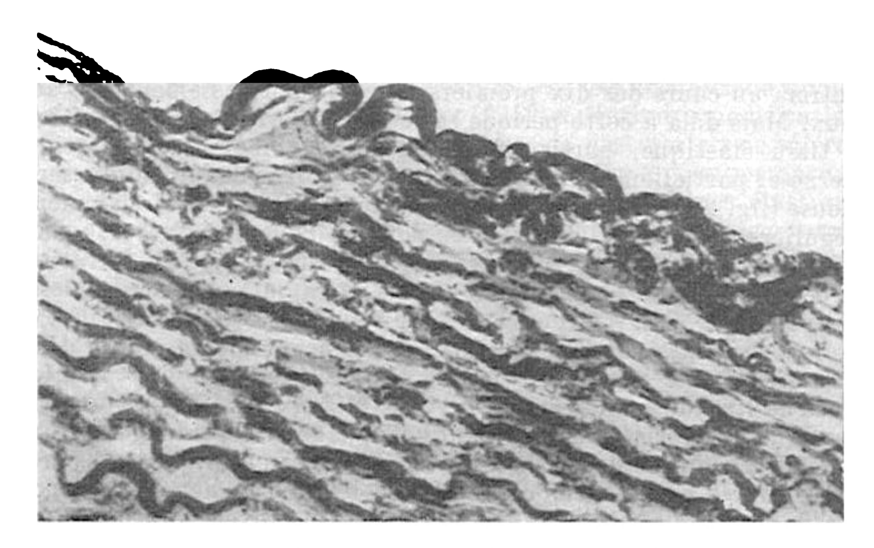


Fig. 28. Altérations subies par le tissu élastique dans l'artère d'un lapin après 10 jours de nourrissement au cholestérol

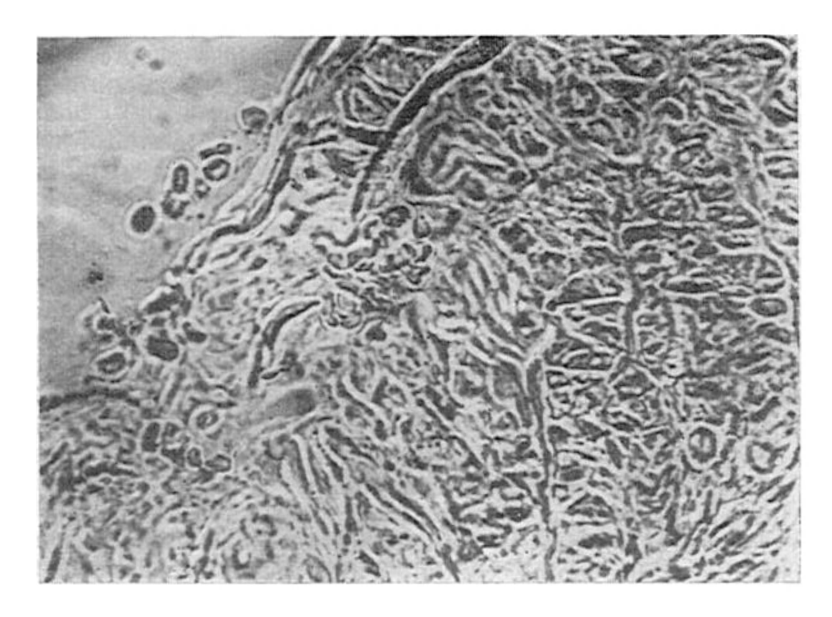


Fig. 29. Hémorragies intramurales dans les artères d'un lapin nourri au cholestérol pendant 10 jours

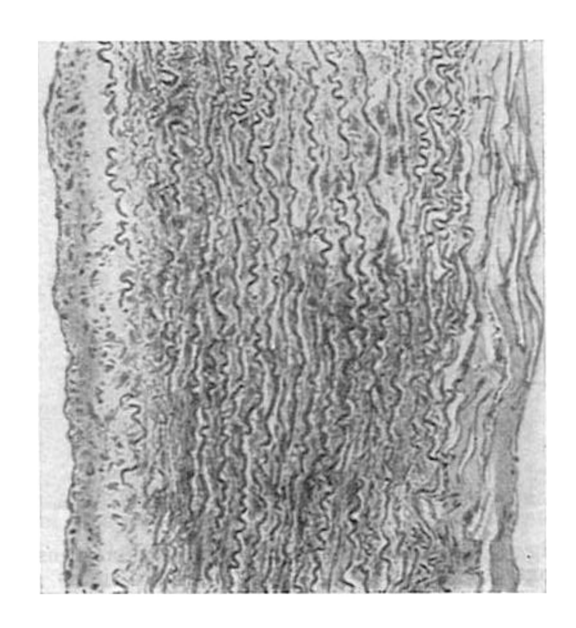


Fig. 30. Epaississement de l'endartère d'un lapin nourri au cholestérol pendant 10 jours

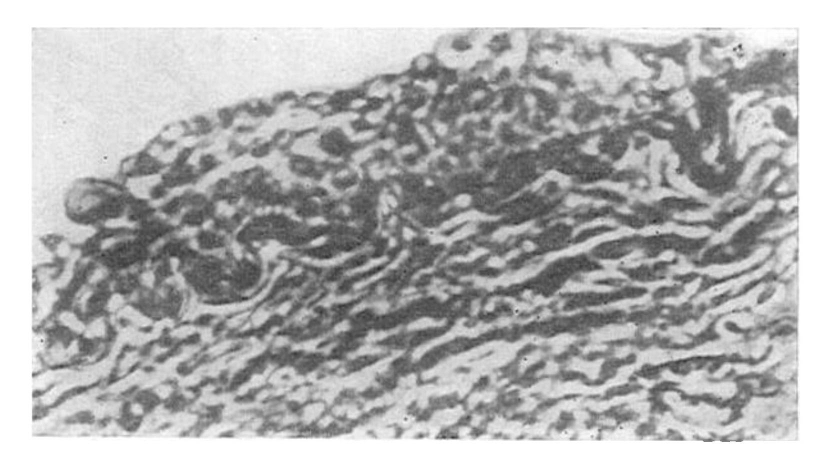


Fig. 31. Position extracellulaire des lipides dans l'artère d'un lapin nourri au cholestérol pendant 10 jours

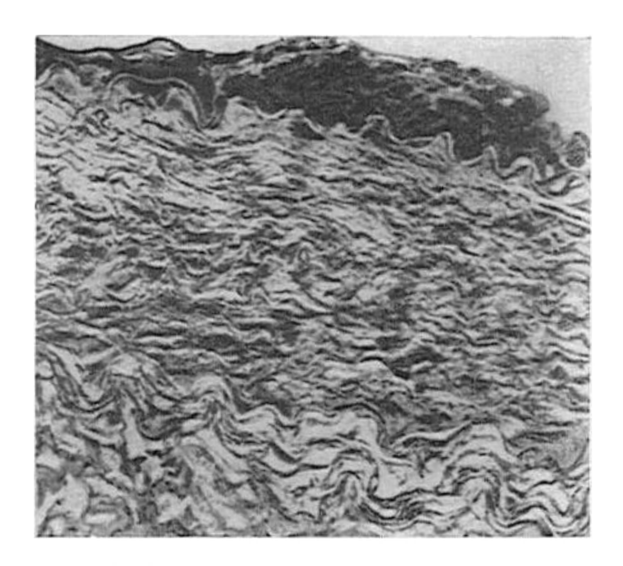


Fig. 32. Formation de cellules xanthomateuses dans les artères d'un lapin après 15 jours de nourrissement au cholestérol

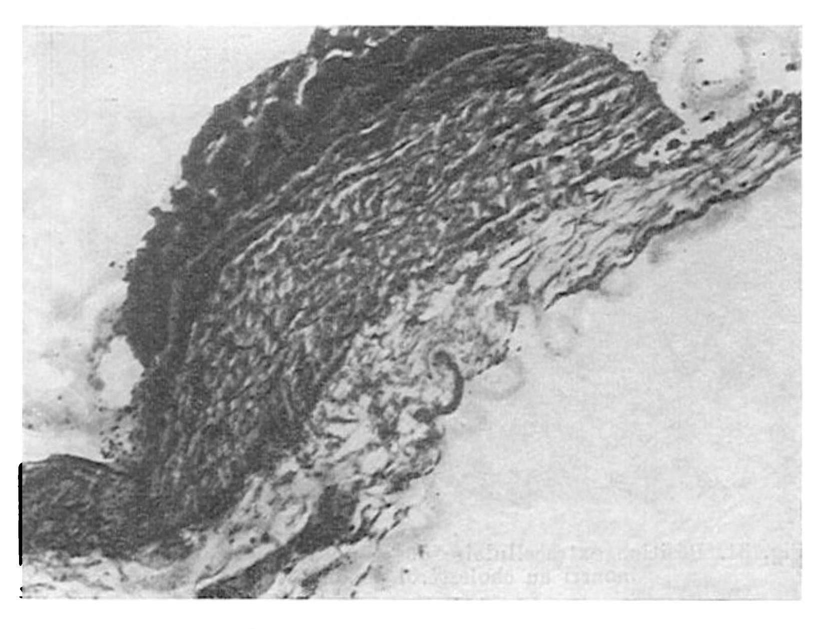


Fig. 33. Formation d'agglomérations lipidiques à la surface de la paroi artérielle d'un lapin nourri au cholestérol pendant 20-30 jours

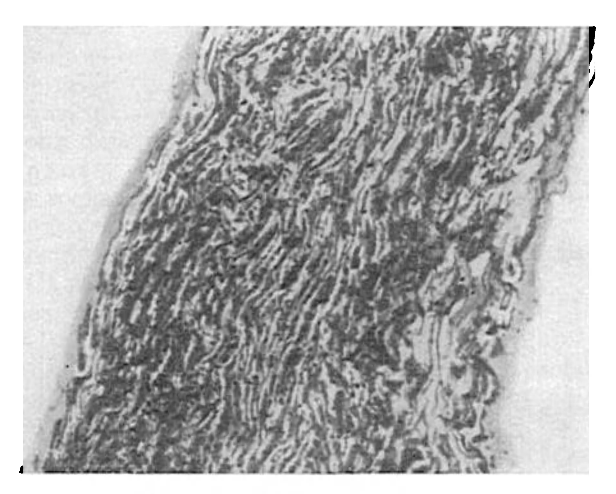


Fig. 34. Infiltration diffuse par des lipides de la paroi artérielle d'un lapin nourri au cholestérol pendant 20-30 jours



Fig. 35. Dépôt de particules osmiophiles à la surface de cellules endothéliales (microscopie électronique)

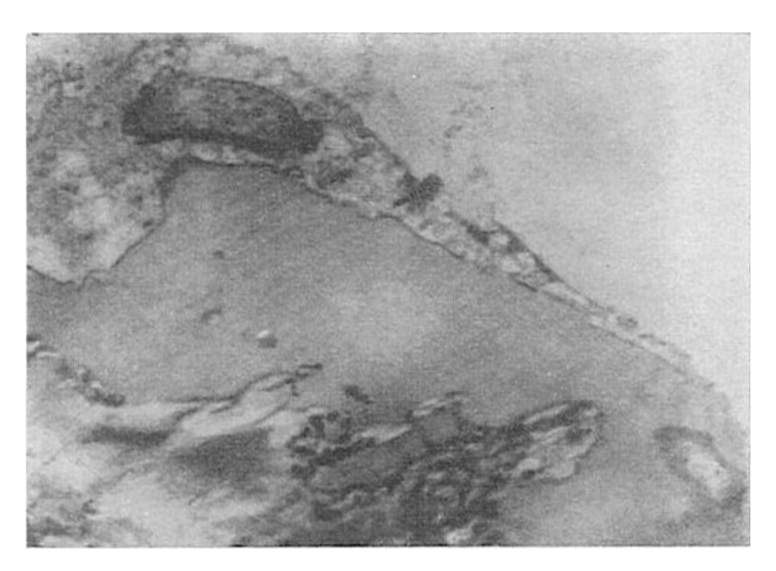


Fig. 36. Epaississements locaux de la membrane élastique (microscopie électronique)

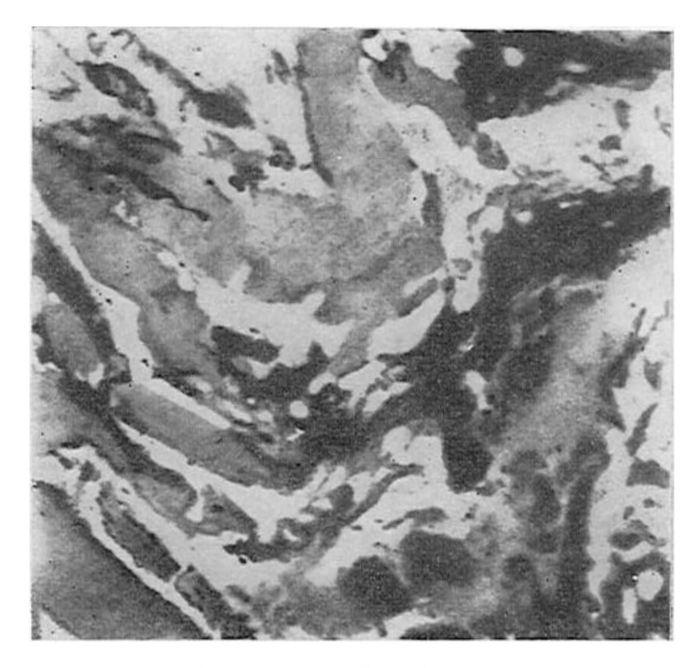


Fig. 37. Epaississement des fibres élastiques de la tunique musculeuse d'une artère (microscopie électronique)

tard. Il est évident que le cholestérol, colloïde à grosse dispersion, en pénétrant dans le sang et en s'infiltrant dans l'intima artérielle, entraîne une altération particulière de sa perméabilité avec modification consécutive des éléments élastiques et, plus tard, d'autres manifestations déjà décrites de l'athérosclérose.

Au symposium de Bruxelles (1962), où nous avons fait un rapport sur les recherches mentionnées, Lenègre, cardiologue français réputé, et ses collaborateurs ont fait également part de résultats de recherches de microscopie électronique sur l'athérosclérose expérimentale. Ils ont montré pareillement que, dès le 2e jour de nourrissement des lapins au cholestérol, on découvre des lipides osmiophiles dans les cellules endothéliales de l'intima (dans l'aorte) ; les cellules manifestent une activité phagocytaire envers les lipides et les lipoprotéines ; les lipides pénètrent par le cytoplasme dans les vacuoles et avec elles dans la couche sous-endothéliale. Ils s'y maintiennent et provoquent de très bonne heure une réaction accentuée de la part du tissu collagène et élastique et la destruction des fibres à la périphérie de la membrane élastique ; ensuite, ils pénètrent dans les éléments musculaires de la media. Dans ce travail sont soulignées, premièrement, la pénétration des lipides par les cellules endothéliales (qui constituent d'après les recherches au microscope électronique de Linzback (1957) comme une couche de protection interne continue des artères, sans espaces intercellulaires, très forte et très résistante envers les actions mécaniques) et, deuxièmement, les modifications altératives des fibres élastiques suivies du développement d'autres modifications réactionnelles, hyperplastiques cette fois, de la part des parois vasculaires, non seulement de l'intima mais aussi en partie de la media.

Dans son rapport très intéressant fait au même symposium, Kimura a montré que l'administration de lanoline à des lapins a pour conséquence des altérations semblables de la paroi vasculaire découvertes par microscopie électronique dès les premiers jours d'expérience ; à cette période, on observe déjà dans la paroi vasculaire des changements manifestes de l'activité de certains systèmes enzymatiques (transaminases glutamino-oxalique et glutamino-pyruvique). Progressivement, sous l'influence de la lanoline, l'auteur a observé une hausse du taux des lipides sanguins, entre autres du cholestérol (débutant à la 2e semaine et avec maximum à la 6e). L'intérêt de ces observations réside dans le fait que la lanoline y intervient en somme dans le rôle du cholestérol quant aux influences initiales sur la barrière vasculaire endothéliale après lesquelles, à des étapes plus avancées, apparaissent des altérations morphologiques ressemblant à l'athérosclérose. En outre, ces expériences confirment les données de Malmros sur la possibilité de développer la lipoïdose et l'hypercholestérolémie par nourrissement non au cholestérol mais à un autre lipide.

Il est possible que des troubles précoces dans la fonction et la structure de l'intima dépassent les limites de l'athérosclérose proprement dite, si on admet que l'athérosclérose n'est qu'une lipoïdose avec formation de plaques (on ne saurait bien sûr considérer comme athérosclérose vraie les seules taches lipoïdiques).

Ces *stades prélipidiques* de la maladie, de même que la lipoïdose avant développement de plaques conjonctives typiques, se rattachent manifestement aux tableaux morphologiques de la période prescléreuse de cette maladie.

Récemment, Gornak et Iastrebtséva (1963) dans des expériences de reproduction de l'athérosclérose chez des chiens par administration de cholestérol et de méthylthiouracile arrivèrent à la conclusion que les modifications morphologiques de la paroi vasculaire passent par trois phases. La première est celle des modifications non spécifiques les plus précoces se traduisant par l'inhibition de la paroi vasculaire avec augmentation diffuse du taux des mucopolysaccharides acides et début de désorganisation des fibres du collagène ; la deuxième, celle des manifestations spécifiques précoces de l'athérosclérose avec formation de petits foyers d'atteinte, dans lesquels s'observent dépôt de lipides, désagrégation de la substance fondamentale, destruction des structures fibrillaires et réaction cellulaire ; la troisième, celle des atteintes focales ou confluentes, typiques de l'athérosclérose expérimentale. Se fondant sur des recherches histochimiques, les auteurs en viennent à la conclusion que les manifestations de l'athérosclérose sont liées non seulement à l'infiltration de lipides provenant du sang, mais aussi à des troubles métaboliques dans la paroi vasculaire et à la destruction de ses éléments structuraux.

Il convient d'indiquer encore un aspect de la morphologie de l'athérosclérose qui a attiré l'attention ces dernières années. Ce sont de petites hémorragies dans les plaques ou autour d'elles. Des auteurs tels que Duguid (1955), Crawford et Wolf (1960) leur attribuent une très grande importance dans le développement et la progression de la maladie. Paterson et coll. ont trouvé ces hémorragies dans presque tous les cas d'athérosclérose aux stades les plus précoces (ce qu'ils confirment par des recherches de microscopie électronique). Paterson estime qu'avant même l'apparition de quelque autre signe d'athérosclérose, le premier acte de la maladie se réalise : des capillaires s'infiltrent dans l'intima à partir de la lumière de l'artère ; puis, sous l'influence des variations de la tension artérielle, ces capillaires éclatent, des hémorragies microscopiques se produisent, des globules rouges, lipides, lipoprotéines et protides plasmatiques quittent le lit vasculaire, ce qui entraîne un dérèglement des processus oxydo-fermentatifs dans la paroi vasculaire. On accorde en ce sens une grande importance au dépôt de fibrinogène qui y crée les conditions de développement ou tout au moins

de progression de la sclérose. La fibrine est déjà découverte dans les taches lipoïdiques.

A l'Institut de Thérapeutique, Vikhert et Ouchkalov (1963) ont confirmé la très grande fréquence des hémorragies microscopiques dans l'intima des coronaires (par la réaction au fer), lesquelles peuvent, estiment-ils, favoriser le développement de l'athérosclérose.

Ces hémorragies microscopiques découvertes dans l'intima à différents stades de l'athérosclérose sont un des arguments de la théorie de l'athérosclérose de Duguid (1949) selon laquelle, dans cette maladie, ce sont d'abord des troubles intramuraux de la circulation sanguine qui apparaissent. On soulignait particulièrement à ce propos la formation de thrombus dans l'épaisseur de la paroi vasculaire avec dégénérescence graisseuse et lipoïdique consécutive des zones d'ischémie.

Ainsi, Duguid estime que la lipoïdose est une manifestation secondaire de la maladie. Les faits se rapportant aux thrombus intramuraux dans l'athérosclérose ne permettent pourtant pas de considérer ceux-ci comme inéluctables dans cette affection, mais l'idée de troubles circulatoires (possibles dans le système de *vasa vasorum*) en tant qu'une des conditions ou manifestations de l'athérosclérose mérite une certaine attention.

Leary (1941) a avancé une idée originale sur la morphogenèse de l'athérosclérose. Il estime que le véhicule amenant les lipides à l'intima vasculaire, ce sont les cellules réticulo-endothéliales du foie, de la rate et d'autres organes qui, après avoir englobé des particules lipidiques, se détachent de ces organes et sont entraînées par le flux sanguin. Elles pénètrent ensuite dans l'intima des artères et y sont détruites, tandis que leurs inclusions cholestéroliques libérées sont phagocytées par les fibroblastes de la paroi artérielle. C'est ainsi que se forment les *foam cells* ou cellules xanthomateuses, caractéristiques de l'athérosclérose. Ce processus est également possible sans participation du cholestérol, étant donné que d'autres éléments colloïdaux peuvent être engloutis par ces cellules. L'accumulation de cellules dans l'intima des artères est précisément à la base du processus. Cette hypothèse a été réfutée par Gofman et Simonton. Dans des expériences sur des lapins, ces auteurs ont marqué par des traceurs les cellules réticulo-endothéliales ; à l'autopsie, aux endroits des vaisseaux frappés d'athérosclérose, on ne trouva pas de cellules marquées. Mais en tout cas, les « cellules spumeuses » sont un signe fort caractéristique des stades initiaux de l'athérosclérose ; elles appartiennent aux cellules endothéliales de l'intima et deviennent mousseuses sous l'influence du dépôt (de l'« engloutissement ») de corps lipidiques et d'autres colloïdes.

La formation d'ulcères athéromateux sur lesquels se déposent des masses thrombotiques et la calcinose sont les stades avancés de l'athérosclérose.

* * *

Ainsi, la morphogenèse de l'athérosclérose est considérée pour l'instant d'une façon non absolument identique par les spécialistes de divers pays. C'est surtout l'interprétation des altérations initiales qui présente des difficultés.

1. Les manifestations les plus précoces de la maladie résident dans une altération de la barrière cellulaire de l'intima des artères de type élastique. Ces troubles peuvent être suscités expérimentalement par le cholestérol ; il est parfaitement probable qu'ils sont, chez l'homme, provoqués de la même façon, c'est-à-dire par une « attaque » des particules cholestéroliques (lipoprotéiques) contre les cellules de l'intima, mais il est possible aussi que d'autres substances colloïdales du sang jouent un rôle.

2. Les cellules endothéliales de l'intima se transforment en cellules spumeuses, lipophages, cellules xanthomateuses. Les premiers temps, elles se débarrassent facilement des particules englouties en les transmettant plus loin à la membrane interne où se trouve une deuxième barrière sous forme d'un épais réseau de fibres élastiques ; c'est là que les particules se déposent, plus exactement elles s'arrêtent devant cette membrane ; leur accumulation est préparée par la formation d'un espace sous-endothélial, plein d'un liquide séreux provenant du sang.

3. Les accumulations de cholestérol ainsi que de liquide et de protides (fibrinogène) formées dans la couche sous-endothéliale constituent la base de développement des plaques. Une plaque apparaît dès le moment où prend naissance la réaction des fibres argyrophiles lesquelles deviennent ensuite collagènes. Très souvent, ce sont les fibres élastiques (et de la couche à la limite de la media) qui commencent à s'altérer les premières (jusqu'à se rompre), ce qui entraîne la formation de nouvelles fibres ; en raison de cette réaction proliférative de ses structures fibreuses, la paroi artérielle s'épaissit. C'est ainsi que se produit l'altération fibreuse de la paroi artérielle, c'est-à-dire sa sclérose.

4. L'accumulation de cholestérol et de lipoprotéines peut se résorber, ou bien de nouvelles périodes d'infiltration de l'intima par le cholestérol et les lipoprotéines se produisent, ce qui favorise l'augmentation du volume des foyers lipidiques ou la formation de nouvelles couches de lipides dans la plaque. Dans le jeune âge, les taches lipoïdiques se résorbent assez facilement, les fibres élastiques ne se détruisent pas et le tissu fibreux ne prolifère pas ; à l'âge mûr, la régression des taches lipoïdiques est déjà fortement refrénée, ce sont les processus de réaction conjonctive qui prédominent avec remplacement de tissu élastique par du tissu fibreux.

5. Le problème de l'importance des hémorragies et des thromboses dans les vaisseaux fins des parois des artères pour le développement de l'athérosclérose reste obscur. Est-ce que ce processus est

secondaire, accompagne-t-il seulement la base même de la maladie ? S'il était primaire, on devrait examiner la lipoïdose sur le même plan que les dépôts de lipides observés autour des corps étrangers, des vieux foyers nécrotiques, etc. L'expérience acquise dans la reproduction de l'athérosclérose expérimentale (cholestérolique) contredit cela.

6. La lipoïdose est-elle obligatoire pour la formation du processus athéroscléreux ? Pour l'instant, il faut en tout cas admettre que c'est une étape caractéristique et importante au plus haut point du processus pathologique.

Formes nosologiques

Athérosclérose coronarienne

L'*athérosclérose des coronaires du cœur* est la forme la plus importante de cette maladie et une des plus répandues par sa localisation. Elle se combine ordinairement, dans une mesure ou dans une autre, à d'autres localisations, mais s'observe parfois isolément. Le plus souvent, l'athérosclérose coronarienne s'associe à celle de l'aorte et des artères cérébrales.

L'athérosclérose atteint plus fréquemment la coronaire gauche, et particulièrement le début de son rameau descendant ; plus rarement, elle frappe la droite ou les deux artères. Le processus athéroscléreux est surtout décelé, et avec le plus d'intensité, dans les régions ostiales, plus grosses, des coronaires. Le processus commence à se développer dans les troncs principaux et se propage à la périphérie et dans les ramifications plus minces. Dans les fines branches des coronaires qui s'enfoncent dans l'épaisseur du myocarde, on ne trouve presque pas d'altérations athéroscléreuses. Au reste, certains auteurs (Edwards et coll., 1956) rapportent que souvent la branche descendante de la coronaire gauche et quelquefois d'autres ramifications ont une localisation intramusculaire (en tout dans 5,4 % des cas) ; des lésions athéroscléreuses étaient alors constatées aussi dans ces parties intramurales des coronaires, plus faiblement prononcées il est vrai que dans les parties extramurales.

A l'examen, les coronaires altérées par l'athérosclérose serpentent en faisant saillie dans l'épicarde ; elles sont dures au toucher ; à la section, on note un épaississement de l'intima, dans certains cas plus ou moins diffus, dans d'autres, en foyers ; les plaques athéroscléreuses font plus ou moins fortement saillie dans la lumière des artères et quelquefois à un point tel qu'elles l'obturent complètement. Les plaques sont plus accentuées sur le côté de l'artère tourné vers le myocarde. Il importe de signaler certaines particularités propres à l'athérosclérose des coronaires plus que des vaisseaux d'autres régions.

Une de ces particularités est apparemment la fréquence des

plaques « stratifiées ». Dans de tels cas, de nouvelles masses lipidiques viennent se superposer au recouvrement conjonctif des premiers amas lipidiques; à leur surface une nouvelle couche de tissu fibreux se forme et ainsi de suite. Cette superposition de masses lipidiques et de tissu fibreux en un endroit déterminé des coronaires, en elles-mêmes relativement étroites, crée un danger de thrombose si fréquente déjà dans ce lit vasculaire.

Une autre particularité est la pénétration de fins vaisseaux dans la plaque athéroscléreuse (à partir des *vasa vasorum* ou à partir de la lumière vasculaire). Dans cette plaque vascularisée, les capillaires nouvellement formés peuvent être cause d'hémorragies. Ces hémorragies intramurales jouent un rôle notable dans la genèse de l'obstruction coronarienne, car elles peuvent contribuer à rétrécir ou même à fermer la lumière de la coronaire atteinte.

La troisième particularité de l'athérosclérose coronarienne est une tendance marquée à la formation de masses thrombotiques dans la région des plaques athéroscléreuses. Elles se déposent principalement à l'endroit des ulcérations athéromateuses. Le dépôt de fibrine à la surface des ulcères athéromateux conduit souvent à une thrombose artérielle lorsque le calibre des coronaires est étroit, ce qui s'observe plus rarement dans les grosses artères des autres parties du corps. Mais le dépôt fibrineux dans les coronaires sclérosées peut être mural et ne pas entraîner l'obstruction.

D'après les données anatomopathologiques (Lober, 1953), la fréquence de l'athérosclérose coronarienne augmente avec l'âge, de même que celle de ses autres formes ; il en résulte que la surface de la lumière du réseau vasculaire coronarien, égale à 62 % du diamètre des vaisseaux dans l'enfance, n'est plus chez un octogénaire que de 21 % ; l'épaisseur de l'intima augmente avec l'âge, surtout entre la 3e et la 4e décennie ; le diamètre des coronaires (externe) augmente avec l'âge, de 0,7 mm chez le nouveau-né à 3,6 mm chez un homme de plus de 70 ans.

Dans l'athérosclérose coronarienne on peut distinguer des altérations assez variées du myocarde :

a) une dystrophie du myocarde ou de certaines de ses parties par suite d'une diminution de l'irrigation sanguine (l'ischémie) causée par des atteintes athéroscléreuses ;

b) de petits foyers de nécrose et de myomalacie du myocarde en raison de perturbations de l'irrigation sanguine dans certaines régions du muscle cardiaque (dues à la même cause) ;

c) de plus grandes altérations nécrotiques du type infarctus du myocarde dues aussi bien au rétrécissement par athérosclérose de la coronaire correspondante (et au spasme surajouté des parties voisines de cette artère) qu'aux hémorragies intramurales, résultant surtout de la formation de thrombus dans la partie rétrécie de la coronaire ;

d) des altérations fibreuses, c'est-à-dire la prolifération de fi-

bres conjonctives dans le muscle cardiaque, de caractère tant focal que plus ou moins diffus (cardiosclérose) ;

e) des altérations quantitatives des fibres musculaires dans le sens de l'hypertrophie ou même de l'atrophie suivant le stade du processus et sa localisation ;

f) des complications sous forme d'anévrisme du cœur, de ruptures de celui-ci, de déchirures des piliers du cœur, des valvules et de la cloison interventriculaire, ainsi que de thrombo-endocardites murales, de lésions du péricarde, etc.

Les altérations énumérées se développent dans un ordre déterminé. Du point de vue de la classification de l'athérosclérose mentionnée plus haut, cette succession se dessine de la façon suivante. Au cours de la période préclinique, dans les coronaires mêmes se déroule tout le cycle de développement des lésions athéroscléreuses à commencer par le dépôt de lipides et la formation de taches lipoïdiques fraîches jusqu'à l'apparition de plaques, d'épaississements et d'indurations de la paroi vasculaire et, dans la suite, de dépôt calcaire. Il ne fait aucun doute que non seulement des infiltrats cholestéroliques relativement frais, mais des altérations fibreuses persistantes plus avancées de la paroi des coronaires peuvent ne pas se manifester cliniquement et ne pas troubler l'état de santé. Les signes cliniques de la maladie correspondent à la période où se produisent des troubles plus importants de la circulation dans le myocarde. Ces troubles consistent avant tout en l'ischémie et, conséquence de celle-ci, la dystrophie du myocarde (Ier stade de la période clinique de l'évolution de l'athérosclérose coronarienne). Les altérations morphologiques du cœur sont, à ce stade, insuffisamment étudiées. Elles résident dans une diminution des stocks de glycogène dans le myocarde, certaines altérations de la composition protidique (« gonflement trouble »), des modifications dans les noyaux et les mitochondries des fibres musculaires. L'absence totale d'anomalies anatomopathologiques est également possible (d'après Lang, la notion de dystrophie du myocarde serait plutôt biochimique et biophysique qu'anatomopathologique). En cas d'insuffisance cardiaque plus fortement prononcée, dans le myocarde se produisent des lésions nécrotiques (IIe stade de la période clinique de l'évolution de l'athérosclérose coronarienne), commençant par des atteintes en petits foyers pour finir par un infarctus étendu.

A l'examen, la partie nécrosée est d'une couleur brun grisâtre ou exsangue et terne ; plus rarement, elle est d'un caractère hémorragique en raison d'afflux du sang par les collatérales. A la limite de la zone de nécrose, des bourgeons charnus apparaissent bientôt (réaction inflammatoire secondaire). Microscopiquement, la structure du tissu musculaire se maintient les premiers temps ; dans la suite, le tissu se ramollit et se désagrège par autolyse. Ces altérations sont particulièrement nettes lors d'infarctus relativement étendus. Mais à côté de telles formes, on rencontre souvent de pe-

tites nécroses focales de grandeur diverse qui ne peuvent être que conventionnellement distinguées de l'infarctus. Dans de telles formes de nécroses en petits foyers, on parle parfois d'infarctus microscopiques. Ces petits foyers nécrotiques sont ordinairement multiples, à la différence de l'infarctus. En principe, ils ne sont pas séparables de l'infarctus et, entre les deux formes, toutes les transitions existent.

La thrombose des coronaires n'est pas obligatoire pour que survienne un infarctus du myocarde. Ainsi, dans les matériaux de Anitchkov et coll. (446 cas d'infarctus du myocarde), la thrombose était relevée dans 68,6 % des cas. Selon les données du Comité américain des anticoagulants (Wright et d'autres, 1954), la thrombose est découverte dans 74,2 % des cas d'infarctus. Davydovski et son collaborateur Lapine (1956) insistent de même sur l'absence de thrombose des coronaires dans de nombreux cas d'infarctus du myocarde. Ils signalent l'importance des troubles fonctionnels de la circulation (sous forme d'angiospasmes) ; ces derniers, en présence d'un rétrécissement athéroscléreux des coronaires, conduisent ordinairement à un état plus ou moins prolongé d'obstruction vasculaire et, conséquemment, à l'apparition d'un infarctus. Selon les auteurs cités, le thrombus n'est souvent pas la cause mais la conséquence de l'oblitération de la coronaire.

Vikhert, collaborateur de l'Institut de Thérapeutique (1962), a montré que la fréquence de la thrombose coronarienne dans l'infarctus du myocarde était fonction du temps écoulé entre la mort et le début de la maladie : lorsque la mort survient dans les 24 heures qui suivent l'infarctus aigu, le thrombus n'est découvert que dans 21 % des cas ; quand elle survient au 2e jour, dans 36 % des cas ; au 3e-6e jour et au-delà, dans 52-57 % des cas (*Tableau 6*).

Ces données disent plutôt que dans l'infarctus du myocarde, la thrombose n'est pas primitive, mais survient à la suite de processus pathologiques antérieurs ayant provoqué une insuffisance aiguë de la circulation coronarienne ; plus grand est le temps écoulé depuis le début de l'infarctus, plus la thrombose en tant que complication est fréquente. Par ailleurs, la thrombose aggrave l'insuffisance aiguë de la circulation dans la partie correspondante du lit coronarien, la rend moins réductible et probablement plus étendue en comparaison de sa surface initiale.

Toutefois, dans l'athérosclérose sténosante du tronc coronarien, lorsqu'il n'y a pas oblitération complète ou lorsque l'obstruction se produit lentement et que le remaniement de la circulation collatérale a eu le temps de se réaliser, la nécrose massive de la région correspondante du muscle cardiaque ne se développe pas. Dans de tels cas, il n'est pas rare d'observer dans différentes parties de la région du myocarde intéressée la formation de foyers multiples plus petits de nécrose. Ces derniers peuvent survenir soit simultanément en des endroits différents, soit successivement comme

Tableau 6

Fréquence de la thrombose coronarienne dans l'infarctus du myocarde suivant la durée du temps écoulé entre la mort et le début de la maladie

	Nombre total d'observations	Délais à partir du début de la maladie						
		Heures			Jours			
		7-12	13-24	25-48	3	4	5-6	7-20
Infarctus du myocarde	788	211	83	82	61	59	70	222
Infarctus du myocarde avec thrombose . . .	318	43	20	30	32	34	38	121
Fréquence de la thrombose (en p. cent) . . .	40	20	24	36	52	57	52	54

s'ils venaient s'ajouter au foyer nécrosé principal, apparu le premier. Quelquefois, le développement de ces atteintes a lieu sur une période assez prolongée, ou bien se produit par à-coups. Les nécroses focales de cette origine peuvent être soit groupées dans une zone limitée, athéroscléroséé du myocarde, soit dispersées sur une surface étendue. Souvent, toutes ces altérations se combinent entre elles, particulièrement si on tient compte du caractère prolongé du processus pathologique.

Ce que nous venons de dire permet de comprendre pourquoi nous considérons toutes ces altérations aux formes extérieures variées comme les manifestations d'un même stade du processus athéroscléreux (le IIe ou thrombonécrotique).

Certaines anomalies anatomopathologiques que le clinicien rencontre souvent dans l'athérosclérose coronarienne méritent notre attention. Il s'agit des particularités de localisation du processus. Parmi elles, on peut distinguer les atteintes : a) de la cloison interventriculaire ; b) des piliers du cœur ; c) des oreillettes.

Dans l'athérosclérose de la cloison interventriculaire, le faisceau de His est très souvent entraîné dans le processus pathologique. Il peut soit subir la nécrose ou la dystrophie dans telle ou telle de ses parties, soit être comprimé par des cicatrices formées autour de lui jusqu'à destruction complète du faisceau, de ses branches ou de ses ramifications. L'infarctus du myocarde ou la cardiosclérose, lorsqu'ils atteignent le faisceau de His, produisent comme signe clinique caractéristique des troubles de la conduction. Dans certains cas se produit une nécrose de la *pars membranacea* avec rupture de celle-ci ; la perforation du septum présente également des signes cliniques correspondants ; c'est une des complications les plus graves de l'infarctus du myocarde.

Lorsque les piliers du cœur sont atteints, ordinairement, ils se

rompent. L'infarctus isolé des colonnes charnues est d'une grande rareté (Graddock, Mahe, 1953). Notre collaborateur Vinogradov (1956) a observé l'infarctus isolé des piliers du cœur dans 5 cas. Bien plus souvent, la nécrose et la rupture des piliers du cœur se rencontrent en cas d'infarctus étendu du myocarde englobant les parois des ventricules mais pas isolément. Dans de tels cas, la nécrose des piliers du cœur n'est qu'une des manifestations d'une atteinte plus étendue du myocarde.

Outre les nécroses aiguës des piliers du cœur se produisant lors d'infarctus récents, il faut tenir compte aussi de leur sclérose à évolution lente, comme cela s'observe parfois dans la cardiosclérose.

L'atteinte isolée des oreillettes est extrêmement rare ; même dans les infarctus étendus des ventricules, les oreillettes ne sont ordinairement pas touchées. Selon les données de Slapak (1953), sur 320 infarctus du myocarde constatés à l'autopsie par l'auteur de 1922 à 1952, dans 10 cas seulement les oreillettes étaient impliquées dans le processus. Mais Cushing a trouvé une atteinte des oreillettes plus fréquente dans 31 cas sur 182 autopsies de décédés par infarctus du myocarde.

Une des complications de l'infarctus du myocarde qui joue un rôle important en clinique est la thrombo-endocardite pariétale. D'après la statistique de Rubler et Angrist (1953), sur 669 infarctus du myocarde constatés à l'autopsie, des thrombus muraux furent trouvés dans 189 cas. La plupart des malades (118) présentaient une thrombose de la coronaire gauche, 83 un infarctus antérieur étendu, 31 un infarctus postérieur ou postéro-antérieur avec, dans certains cas, atteinte du septum interventriculaire, 13 un infarctus isolé du septum, 6 un infarctus latéral ; pour une partie des cas, la localisation n'était pas indiquée.

Fréquemment, les thrombus muraux n'étaient pas cause d'embolies, ces dernières n'ont été constatées que dans 46 cas (26 %). Le plus souvent, des embolies multiples étaient rencontrées, dues, dans la plupart des cas, à des thrombus muraux du septum, ainsi qu'à des thrombus d'un anévrisme ventriculaire. Les thrombus du cœur gauche donnaient lieu à des embolies des artères de la circulation systémique, surtout rénales et spléniques, plus rarement à la bifurcation de l'aorte et des artères des membres inférieurs. Les thrombus du cœur droit sont à l'origine des embolies pulmonaires, ces dernières surviennent en outre dans la thrombose des veines des membres inférieurs (chez les malades atteints d'infarctus du myocarde).

Jordan, Miller, Edwards, Parker (1952) mentionnent des données analogues sur cette question. Fort souvent, ils ont observé des thrombus muraux dans l'infarctus aigu du myocarde. Ainsi, sur 327 cas d'autopsie 108 (33 %) ont révélé des thrombus muraux dans le ventricule gauche, 9 dans le droit et 31 dans l'auricule de

l'oreillette. Les thrombus du ventricule gauche sont plus souvent localisés à la pointe du cœur et se propagent fréquemment à la paroi antérieure du ventricule ou à la partie antérieure du septum. Dans presque tous les cas, à l'endroit de la fixation des thrombus on a découvert des altérations typiques de l'infarctus. La fréquence des thrombus muraux était directement proportionnelle à la surface de l'infarcissement : pour les infarctus de 20 cm² et moins, les thrombus étaient observés dans 14,8 % des cas, pour les infarctus de plus de 80 cm² dans 92,9 %. Une condition importante de la formation de thrombus est la défaillance cardiaque, lors de celle-ci ils se rencontrent plus fréquemment. Ainsi, les thrombus des oreillettes, constatés à peu près dans 10 % des cas d'infarctus du myocarde, se formaient dans la plupart des cas en présence de stase. Des thrombo-embolies de l'artère pulmonaire furent trouvées dans 15 % d'infarctus récents et dans 21 % d'infarctus anciens. Dans les vaisseaux périphériques, en cas d'infarctus du myocarde, les auteurs ont découvert des altérations thrombo-emboliques à peu près dans la moitié des cas (dans 25 % pour les infarctus récents et 27 % pour les anciens). L'insuffisance cardiaque a été constatée dans la moitié de tous les cas de thrombo-embolies périphériques.

Smolenski (1958-1959) a analysé du point de vue de la fréquence des complications thrombo-emboliques 350 autopsies pour athérosclérose coronarienne (et partiellement hypertension). Il trouva dans 23 % des cas des thrombus intracardiaques. Le siège de prédilection des thrombus dans le ventricule gauche était un anévrisme, séquelle d'infarctus : la moitié de tous les anévrismes étaient thrombosés. Lors d'infarctus localisé dans la couche sous-endocardique, des thrombus muraux furent découverts dans 24 % des cas. Les thrombus du cœur droit étaient 5 fois plus rares que ceux du cœur gauche, ce qui correspond à une atteinte beaucoup plus rare du cœur droit que du gauche par la coronarosclérose.

En cas de thrombose murale de la cavité du ventricule gauche, des infarctus des reins et de la rate ont été relevés dans 30 % des cas ; parmi les personnes ayant succombé à un infarctus chez lesquelles on ne découvrait pas de thrombus du cœur gauche, des infarctus des reins et de la rate ont été décelés dans 3,5 % des cas. Dans le groupe témoin (166 autopsies avec cardiosclérose athéroscléreuse microfocale sans infarctus du myocarde), on ne trouva pas de thrombus des ventricules. Par conséquent, les altérations de l'endocarde liées à l'infarctus de la zone correspondante du myocarde sont le facteur responsable de la formation de thrombus dans la cardiosclérose. Au contraire, dans les oreillettes, les thrombus sont dus au cours de la coronarosclérose à l'insuffisance cardiaque, et l'infarcissement de leurs parois manque souvent. Ainsi, des thromboses des oreillettes ont été rencontrées dans 17 cas d'infarctus (et se conjuguaient à des thrombus intraventriculaires) et dans 15 cas de cardiosclérose sans infarctus mais avec insuffisance cardiaque. Des

infarctus pulmonaires ont été relevés dans 22 % des cas, la plupart d'entre eux chez des malades atteints de thrombus des cavités droites du cœur, particulièrement de l'auricule de l'oreillette droite, ainsi que chez des malades présentant des embolies des vaisseaux périphériques de la grande circulation (la présence simultanée de thrombo-embolies dans la grande et la petite circulation était, du reste, relativement rare).

Les altérations dystrophiques et nécrotiques du myocarde dans l'athérosclérose coronarienne ont pour conséquence une réaction de la part du tissu interstitiel avec prolifération des fibres conjonctives du muscle cardiaque. Ce stade de fibrose ou cirrhose du myocarde correspond aux formes cliniques du IIIe stade (selon notre classification). Sans entrer dans l'examen du problème de la nature biologique ou physiopathologique de cette réaction, nous constatons seulement qu'elle varie selon les personnes tant par le rythme que par l'intensité. Ce fait explique les grandes variations de vitesse et de gravité de l'évolution, chez des malades différents, de la cardiosclérose apparue sur un terrain de troubles coronariens.

On distingue un type focal et un type diffus de *cardiosclérose*. La cardiosclérose focale résulte d'altérations cicatricielles survenant à la suite d'un infarctus du myocarde. Ce sont des zones blanchâtres de dimension et de forme variées ; il peut y en avoir une ou plusieurs d'après le nombre des infarctus subis. La cardiosclérose diffuse est le résultat de nécroses microfocales multiples. On peut, en outre, individualiser une forme diffuse de cardiosclérose provoquée par ischémie ou dystrophie prolongée du myocarde se déroulant sans lésions nécrotiques. Pratiquement, on a affaire à une combinaison de ces formes de sclérose du myocarde, mais dans différents cas, on peut constater la prédominance de l'une sur l'autre et apprécier rétrospectivement la dynamique et le caractère des altérations du myocarde.

Il faut souligner l'importance de certaines particularités de la circulation coronarienne dans le développement de la cardiosclérose diffuse. Les coronaires forment des anastomoses, surtout à leur périphérie. Un riche réseau d'anastomoses s'étend dans les couches internes du myocarde, sous l'endocarde. Ainsi, ces couches sous-endocardiques sont irriguées non pas tant par le sang de la branche coronaire la plus proche que par du sang « anonyme » venant du système coronarien tout entier. Cette particularité de la circulation coronarienne des régions sous-endocardiques internes du muscle cardiaque explique l'apparition d'une cardiosclérose plus ou moins diffuse, non seulement en cas d'athérosclérose de nombreuses branches ou de gros troncs des deux artères coronaires, mais aussi en cas de lésion de l'une d'entre elles. En effet, la constriction de l'une des coronaires ou de ses branches principales entraîne une diminution de l'afflux du sang dans la partie du myocarde irriguée par cette artère et même dans les régions profondes du myocarde, étant

donné que moins de sang peut dans ces conditions affluer dans la partie périphérique du lit coronarien riche en anastomoses. En d'autres termes, cette partie du lit coronarien se ressent de la fermeture ou du rétrécissement d'une des « vannes » qui apportent le sang dans ce réseau commun.

Un des phénomènes curieux de la cardiosclérose est l'hypertrophie des fibres cardiaques. On pourrait croire que l'ischémie du myocarde dût avoir pour conséquence, outre des altérations dystrophiques, nécrotiques et fibreuses, une diminution progressive de la masse du tissu musculaire du cœur, c'est-à-dire son atrophie. Dans la région qui souffre directement de l'insuffisance d'irrigation sanguine, on observe en effet une désagrégation et une diminution des fibres musculaires. Mais c'est seulement lorsque l'ischémie est plus prononcée. Lorsqu'elle ne l'est que faiblement, on remarque plutôt une hypertrophie des éléments musculaires. Il est possible qu'elle soit due soit à leur gonflement hydrique, soit à un dépôt de substances protidiques ou lipidiques d'origine hypoxique. Dans l'athérosclérose coronarienne, toutefois, on relève aussi une véritable hypertrophie du myocarde. Les fibres musculaires s'accroissent dans les régions qui n'éprouvent pas encore de troubles circulatoires, c'est-à-dire irriguées par les vaisseaux coronariens indemnes, au voisinage des secteurs lésés. Cette hypertrophie est évidemment de caractère compensateur. Elle est l'expression de la forte surcharge fonctionnelle des parties indemnes du myocarde par le fait de la mise hors service des parties atteintes. Le développement d'une telle hypertrophie est déterminé par le renforcement de l'irrigation sanguine dans les vaisseaux coronariens épargnés par l'athérosclérose et dans les collatérales nouvellement formées. Il est possible qu'une partie du sang qui assure le développement de cette hypertrophie focale parvienne directement de la cavité cardiaque par les veines thébésiennes et les formations semblables. Enfin, on a découvert que les fibres musculaires du cœur s'hypertrophient dans des conditions d'ischémie modérée. Ainsi, l'hypertrophie du myocarde peut être la première réaction à l'insuffisance circulatoire.

Des aires étendues de tissu conjonctif dans le muscle cardiaque peuvent entraîner un amincissement important de la paroi du cœur et sa proéminence ; c'est ainsi que se produit un *anévrisme chronique* du cœur ; dans le sac anévrismal se forment des masses thrombotiques stratifiées, source éventuelle d'embolies dans un organe quelconque. L'anévrisme (aussi bien aigu que chronique) s'observe le plus souvent quand l'athérosclérose s'associe à l'hypertension, parce que, dans ces conditions, la surcharge est plus forte et, par conséquent, la pression hémodynamique plus grande. Ordinairement, les anévrismes se localisent dans la paroi antérieure du ventricule gauche et dans la région apexienne. Parfois, en cas d'anévrisme, la rupture du cœur peut se produire.

L'athérosclérose de l'aorte commence à se développer dès le jeune âge. Ainsi, d'après les données de Schmiedtmann (1925), de Tsinzerling (1926, 1937), de Saltykov (1926), des dépôts lipidiques apparaissent dans l'aorte plus tôt que dans les autres artères et sont constatés dès la tendre enfance. C'est au bord du sinus de Valsalva qu'ils prennent le plus tôt naissance, puis dans l'aorte thoracique, dans la crosse et, plus tard, dans l'aorte abdominale (plus prononcés que dans l'aorte thoracique). Avec l'âge, le nombre et l'intensité des taches lipoïdiques augmentent. Au début de la deuxième décennie, des épaississements du tissu conjonctif ou plaques (Anitchkov) apparaissent, tout d'abord à la naissance de l'aorte, puis dans la crosse et, dans une moindre mesure, en d'autres parties. Ces plaques se développent ordinairement à l'endroit où se déposent les lipides. Dans la troisième et la quatrième décennie. les altérations de l'aorte abdominale s'accentuent ; elles deviennent encore plus accusées dans la cinquième décennie. Chez les vieillards, les altérations athéroscléreuses de l'aorte abdominale sont plus fortement prononcées que dans la crosse et dans l'aorte thoracique.

Il faut signaler que l'aorte est un des sièges les plus préférés de l'athérosclérose. D'après les données nécropsiques de Smolenski (1958), on distingue les formes suivantes d'athérosclérose : a) aorto-coronarienne ; b) cérébro-aortique ; c) aorto-coronaro-cérébrale. D'après les mêmes données, on découvre chez 70 % des hypertendus de plus de 50 ans une athérosclérose ulcéreuse de l'aorte qui est sévère dans la moitié des cas. Chez les personnes de même âge, mais dont la tension est normale, l'athérosclérose ulcéreuse est constatée beaucoup plus rarement (dans 45 % des cas et seulement pour $^1/_5$ de ceux-ci sous une forme grave). L'athérosclérose ulcéreuse étendue de l'aorte thoracique chez les hypertendus est découverte 3 fois et demie plus souvent à l'autopsie que chez les personnes à tension normale, et l'athérosclérose ulcéreuse de la partie ascendante de l'aorte se rencontre seulement dans la maladie hypertensive. Des thrombus muraux de l'aorte abdominale s'observent dans 20 % des cas d'athérosclérose ulcéreuse. Dans 75 % des cas d'athérosclérose sévère de l'aorte, on trouve une calcinose qui s'observe parfois aussi dans l'athérosclérose modérée de l'aorte.

De très sérieuses complications accompagnent parfois l'athérosclérose sévère de l'aorte. Ainsi, l'ulcération des parois aortiques peut entraîner la rupture des trois tuniques. Quelquefois, les ruptures se limitent à l'intima ; dans ce cas, le flux sanguin la décolle, ce qui provoque ce qu'on appelle *anévrisme disséquant*. Ce dernier peut se propager jusqu'à la bifurcation ; le fait s'accompagne d'un fort rétrécissement du calibre de l'aorte, ce qui engendre, d'une part, une difficulté de fonctionnement du cœur, de l'autre,

une ischémie des organes. Les troubles sont alors considérables dans le cerveau et la moelle épinière (désagrégation des enveloppes myéliniques, fragmentation de celles-ci, formation d'enclaves paraplastiques avec traces de granulations et de décomposition, etc.). On trouve des altérations ischémiques et hémorragiques dans les reins, le mésentère et les parois gastrique et intestinale, dans le foie. Si la rupture s'étend à toute l'épaisseur de la paroi aortique, une hémorragie abondante se produit dans les tissus environnants laquelle entraîne rapidement la mort du malade.

Outre la rupture de l'aorte ulcérée, on observe parfois l'arrachement de l'aorte, la ligne du détachement passant au-dessus des sigmoïdes. L'athérosclérose n'est pas toujours cause de ce détachement ; on a décrit des cas semblables dans la maladie hypertensive, alors que l'aorte était peu ou point modifiée par l'athérosclérose (Veil et d'autres). Enfin, l'athérosclérose de l'aorte est un terrain sur lequel peuvent survenir des thrombus muraux intravasculaires entraînant des lésions thrombo-emboliques de n'importe quel organe.

L'anévrisme de l'aorte d'origine athéroscléreuse se forme le plus souvent dans sa partie abdominale. Il entraîne la compression de certains vaisseaux et organes : de l'une ou des deux artères rénales principales (ce qui engendre une hypertension de type Goldblat), de la moelle épinière (en cas de compression des racines, avec tableau de radiculite, et même de paraplégie quand l'atteinte est plus grave), ainsi que le repoussement et la compression de la vessie (dysurie).

L'atteinte de l'aorte peut perturber fortement la circulation viscérale si les altérations athéroscléreuses sont localisées à la naissance des artères nourricières. On a sous-estimé jusqu'à présent le rôle des atteintes ostiales des artères nées d'une aorte athéroscléreuse. Ordinairement, ces altérations s'unissent à la lésion des artères mêmes. Pourtant, il n'est pas rare que l'athérosclérose frappe non pas les artères, mais la paroi aortique à l'endroit de leur naissance. Il arrive parfois que chez un athéroscléreux le neurologiste trouve une « athérosclérose cérébrale diffuse », alors que n'existe aucune modification athéroscléreuse dans les artères cérébrales, mais les troubles de la circulation cérébrale peuvent être provoqués par athérosclérose de la crosse de l'aorte s'accompagnant de sténose scléreuse des orifices de la carotide gauche et du tronc brachiocéphalique. Pareillement, des signes d'ischémie des jambes avec syndrome de claudication intermittente peuvent résulter non seulement de sclérose des artères fémorales mais aussi d'athérosclérose de l'aorte abdominale à sa bifurcation.

A l'exception de ces rares complications graves, l'athérosclérose de l'aorte ne provoque pas de troubles sérieux de l'état des malades. La maladie reste habituellement longtemps asymptomatique.

Athérosclérose des grosses artères issues de l'aorte

L'athérosclérose des gros vaisseaux a plus d'importance pour la clinique qu'on ne le croit ordinairement. Ainsi, l'*athérosclérose des carotides* attire l'attention ces derniers temps en raison de l'atteinte fréquente de la région sinucarotidienne, celle-ci jouant, comme on sait, un grand rôle physiologique : le sinus carotidien réalise par l'intermédiaire du cerveau l'équilibre réflexe entre le travail du cœur et l'état de la lumière du lit artériel ; il peut ainsi influer sur le niveau de la tension artérielle générale comme du système des vaisseaux cérébraux en particulier et par là de maintenir la circulation cérébrale au niveau nécessaire ; le sinus carotidien agit de façon réflexe sur le nombre des contractions cardiaques. On peut dire que l'athérosclérose des carotides (surtout dans la région du sinus) est, dans de nombreux cas, à l'origine des symptômes cérébraux de l'athérosclérose et qu'elle joue également un rôle appréciable dans le problème des rapports réciproques entre l'athérosclérose et l'hypertension.

Volkova (1929) avait attiré l'attention sur la fréquence de l'athérosclérose du sinus carotidien. Smolenski a, dans 20 cas d'athérosclérose sur 120 étudiés par lui, découvert une atteinte de cette région, quelquefois avec formation d'une thrombose murale et, dans certaines observations, d'un anévrisme.

L'*athérosclérose des artères des viscères abdominaux* mérite de même plus d'attention qu'on ne lui en accorde jusqu'à présent. Selon les données de Smolenski, l'hypertension artérielle joue un grand rôle dans la fréquence et la gravité de l'atteinte de ces artères. Ainsi, l'artère céliaque est, chez les malades à tension normale, athéroscléroséé (mais légèrement) dans 10 % des cas, alors que chez les hypertendus, elle l'est dans 40 % (et sévèrement). Dans l'artère mésentérique supérieure, des altérations athéromateuses ont été trouvées chez 12 % des normotendus et chez 30 % des hypertendus.

Des lésions athéroscléreuses dans les artères abdominales (céliaque, mésentériques, splénique) sont relevées dès la deuxième décennie sous forme de taches lipoïdiques ; les plaques athéroscléreuses apparaissent dans la quatrième décennie. Ce sont les troncs principaux qui sont frappés le plus souvent et le plus fortement ; le processus s'étend apparemment du centre vers la périphérie. A l'âge mûr, les altérations athéroscléreuses des artères abdominales sont très fréquentes mais moins prononcées que lors d'une autre localisation. Habituellement à un âge de plus de 50 ans, l'artère splénique est plus gravement atteinte que les autres artères abdominales. Le tronc céliaque est intéressé plus souvent que la mésentérique supérieure, et cette dernière, plus souvent que la mésentérique inférieure. L'athérosclérose de la mésentérique inférieure s'associe

ordinairement à l'atteinte de l'aorte abdominale. Une athérosclérose grave de l'aorte abdominale s'accompagne souvent de sténose ostiale de la mésentérique inférieure (l'orifice de celle-ci se trouvant dans le secteur de l'aorte qui est le plus tôt et le plus fortement frappé).

Selon Maletzkaïa (1933), l'athérosclérose des artères abdominales influe relativement peu sur l'irrigation des viscères. Les artères abdominales ont ordinairement un riche réseau d'anastomoses (surtout entre les deux artères mésentériques) ; en outre, le même organe (l'estomac par exemple) est vascularisé par différents troncs artériels. Aussi seul un rétrécissement très important des parties initiales des plus grosses artères a-t-il pour conséquence l'ischémie, l'hypotrophie, des troubles fonctionnels et structuraux des organes correspondants. Même l'oblitération complète des troncs artériels, si elle s'est développée progressivement, n'entraîne pas toujours d'altérations notables de ces organes, car la circulation collatérale a eu le temps de s'organiser. L'oblitération aiguë s'accompagne de graves atteintes viscérales.

L'*athérosclérose des artères rénales* est observée presque exclusivement dans la partie extrarénale des artères ; dans les artères intrarénales on la rencontre rarement et faiblement exprimée, d'ordinaire seulement sous la forme de taches lipoïdiques ; les plaques ne sont trouvées que dans les artères d'un calibre plus gros (Zakharievskaïa, 1952). La disposition des plaques athéroscléreuses dans les artères rénales est typique : on les rencontre en deux endroits, dans la paroi aortique près de l'orifice des artères rénales et dans la paroi de ces dernières, à leur début même. Sur toute l'étendue des artères rénales, l'athérosclérose est faiblement exprimée et apparaît plus tardivement (elle est plus accentuée aux premières ramifications).

Dans les artères rénales, de même que dans les autres zones vasculaires, le processus athéroscléreux se développe par poussées périodiques d'infiltration lipidique ; de nouveaux dépôts viennent se superposer aux anciennes plaques fibreuses. L'athérosclérose des artères rénales est suivie d'altérations des glomérules qui souvent s'hyalinisent et s'affaissent parfois. Il se crée des lacunes dans le tissu cortical des reins. On constate aussi une atrophie tubulaire. Si le rétrécissement de la lumière de l'artère rénale n'est pas grand, on n'observe pas d'altérations macroscopiques dans les reins. Lorsque l'athérosclérose est intense, la nutrition du tissu rénal est perturbée et le tissu fibreux s'y développe ; c'est ainsi que le rein se sclérose (néphrocirrhose athéroscléreuse) et qu'il prend un aspect ordinairement mamelonné. La surface de tels reins est inégale ; à la microscopie, on note des zones clinoïdes de glomérules et tubuli vidés avec fibrose du stroma. Smolenski (1958) a remarqué une grande différence dans la fréquence de l'athérosclérose des artères rénales (d'après les données nécropsiques) chez les personnes à ten-

sion normale et chez les hypertendus. Pour ce dernier groupe, l'athérosclérose des artères rénales a été relevée 4 fois plus souvent que pour le premier et, de plus, on constatait l'athérosclérose sténosante des artères rénales plus souvent dans l'hypertension.

Selon les données de Zakharievskaïa, sur 84 autopsies pour décès par néphrosclérose maligne (maladie hypertensive), dans 14 cas l'on trouva un rétrécissement ostial par athérosclérose des artères rénales principales. Kouchélevski et Baratz (1955) ont, chez 9 personnes sur 22 décédées d'un syndrome d'hypertension maligne, relevé une athérosclérose ostiale sténosante des artères rénales principales. Taréev (1951) a fait connaître que, dans 12 cas sur 26 de maladie hypertensive avec issue mortelle, des plaques athéromateuses ont été découvertes à l'autopsie dans l'aorte abdominale près de la naissance des artères rénales.

Enfin, il faut dire aussi un mot des lésions thrombonécrotiques des reins en rapport avec l'athérosclérose des artères rénales. D'après les données de Smolenski, les thromboses des artères rénales représentent dans l'athérosclérose 3-4 % du nombre total des thromboses de tous les appareils vasculaires.

Ainsi, en cas d'athérosclérose des artères rénales, on observe dans le tissu rénal d'abord des phénomènes d'ischémie (Ier stade, ischémique), par la suite, la dystrophie et l'atrophie et, lorsque la thrombose vasculaire vient s'ajouter, la nécrotisation (IIe stade) ; enfin, le processus s'achève par le développement de tissu fibreux (IIIe stade, scléreux, ou néphrosclérose athéroscléreuse).

Athérosclérose des artères des membres

Historiquement, les premières notions de sclérose des vaisseaux périphériques se sont constituées dès le XVIIIe siècle, en observant ce qu'on appelle gangrène spontanée des membres ou gangrène des vieillards. Une question se pose, quelle est la proportion d'athérosclérose parmi les thromboses des membres ?

En 1914, Volkovitch a fait part de recherches sur les artères de 38 membres amputés et a démontré que la thrombose a pour « sièges de prédilection » les lieux de ramification des artères parce qu'en ces lieux la sclérose de l'intima est plus intense. En 1953, Rakhmanova, collaboratrice de Tsinzerling, a communiqué ses recherches morphologiques se rapportant à 36 cas d'endartérite oblitérante, 12 cas de gangrène spontanée des vieillards et 5 cas d'autres formes de gangrène des jambes. Il y avait dans tous les cas l'athérosclérose des artères des membres inférieurs, principalement du côté atteint (on trouvait, en outre, des altérations athéroscléreuses dans les autres artères, particulièrement dans l'aorte). Dans les membres amputés, on constatait dans presque tous les cas l'athérosclérose des artères fémorale et poplitée. Nombre de malades de ce groupe avaient

de l'hypertension artérielle et l'auteur estime qu'elle favorisait le développement de l'athérosclérose. Fait intéressant, dans cette série de recherches anatomopathologiques, on ne découvrit pas une seule fois d'altérations inflammatoires dans les vaisseaux. Tsinzerling et Rakhmanova sont d'avis qu'au début de la maladie des angiospasmes régionaux se développent ; ceux-ci entraînent l'apparition de l'athérosclérose suivie plus tard de thrombose.

Ces données présentent évidemment un grand intérêt, mais il ne faut pas oublier qu'elles concernent des cas relativement avancés (pour autant que les matériaux en sont empruntés aux autopsies et aux amputations de membres). Il se peut que, dans de tels cas, il ne soit pas si facile de découvrir les lésions inflammatoires primitives. De plus, on sait bien que ce sont des personnes jeunes ou dans la force de l'âge qui habituellement sont atteintes d'endartérite oblitérante, alors que les athéroscléreux sont souvent plus âgés. Aussi ne saurait-on nier l'existence d'affections oblitérantes des artères des membres autres que l'athérosclérose. Bien plus on doit admettre que ce groupe se compose de formes diverses, parmi lesquelles une grande place revient sans doute à l'athérosclérose.

Certains auteurs américains et canadiens (Altschul, 1950) estiment que différents processus ayant pour conséquence l'épaississement de l'intima des artères des membres (endartérite oblitérante, athérosclérose, hyalinose des artérioles, épaississement de l'intima des vaisseaux par suite de leur ligature expérimentale, etc.) doivent être réunis sous la même rubrique d'« artériosclérose ».

Selon Ratschow (1936), il existe des transitions entre ces formes et leurs associations. Meyer (1947) a trouvé que dans l'endartérite oblitérante et l'athérosclérose des vaisseaux des membres, le processus commence par l'imprégnation de l'intima par un liquide riche en protides. Dans l'athérosclérose, cette imprégnation protidique de l'intima s'accompagne de lipoïdose, ce qu'on n'observe pas dans la thrombo-angéite oblitérante. Selon l'auteur, la thrombo-angéite est une athérosclérose à évolution aiguë, tandis que l'athérosclérose est cette même endartérite séroso-fibreuse mais à évolution lente. Le dépôt de lipides masquant l'imprégnation protidique primitive de l'intima est ordinairement considéré comme une athérosclérose, bien que la base du processus morbide soit identique qu'il y ait lipoïdose ou non. Ces opinions ne sont pas convaincantes. Impossible de ne pas voir que de tels raisonnements reflètent l'imprécision de critères morphologiques qui permettent d'interpréter de façon différente le même processus ou, au contraire, d'interpréter de la même façon des processus cliniquement fort distincts.

On sait que les artères des membres peuvent être atteintes non seulement d'athérosclérose mais aussi de calcinose primitive de type Mönckeberg laquelle s'observe sous sa forme la plus caractéristique dans les artères des membres surtout inférieurs. Les sels cal-

caires se déposent diffusément dans la tunique musculeuse. En règle générale, on n'observe pas de troubles de l'irrigation sanguine des membres. Il n'y a pas non plus de thrombose, ni d'occlusion de la lumière des artères aux endroits atteints (l'intima n'est pas lésée). L'absence de lésion de l'intima artérielle, qui reste même assez mince, distingue la calcinose de Mönckeberg de l'athérosclérose. On peut la rencontrer dès le jeune âge et, par conséquent, elle n'a aucun rapport avec la sénescence. Souvent, la calcinose des artères se combine à la maladie de Paget.

Il est nécessaire toutefois de signaler que divers auteurs se prononcent pour l'existence d'un certain lien entre la calcinose primitive et l'athérosclérose des artères. Ainsi, Barr suppose que le dépôt calcaire dans la paroi artérielle trouble le passage normal des lipoprotéines à travers celle-ci et puisse favoriser ainsi la rétention dans l'intima de certaines d'entre elles, ainsi que du cholestérol. En se fondant sur une étude histologique des artères de membres inférieurs amputés pour cause de gangrène chez des personnes de plus de 47 ans, ainsi que pour cause de traumas et de tumeurs malignes chez des sujets jeunes, Pareira et coll. (1953) en arrivent à la conclusion que les premières altérations sont représentées par des phénomènes destructifs dans les éléments élastiques des parois artérielles, qu'ensuite les sels calcaires se déposent dans ces éléments et que la lipoïdose apparaît plus tard. Les auteurs accordent beaucoup d'importance à l'état de la pression hydrostatique intra-artérielle dans le développement du processus morbide. Dans des vaisseaux fonctionnant sous pression hydrostatique faible (l'artère pulmonaire), on ne constate pas d'altérations du tissu élastique, ni de dépôt de sels calcaires ou de lipides ou bien ces phénomènes suivent un cours beaucoup plus lent. Les auteurs critiquent l'idée d'indépendance pathogénique entre l'athérosclérose et la calcinose des artères et estiment que les modifications des structures élastiques dans les parois des artères de type élastique et musculaire sont très semblables, qu'elles sont primitives, et que plus tard seulement se produit le dépôt de sels calcaires ou de lipides ou des deux à la fois ; en tout cas, ceci est à rattacher aux altérations trouvées dans les artères des membres inférieurs.

Il faut penser que ces raisonnements s'expliquent en grande partie par la difficulté de différencier calcinose primitive et secondaire.

Athérosclérose des artères cérébrales

Cette localisation de l'athérosclérose occupe la troisième place par sa fréquence après l'athérosclérose coronarienne et celle de l'aorte ; par son importance clinique, elle tient une des premières places avec la localisation coronarienne.

L'athérosclérose des artères cérébrales est l'atteinte la plus fré-

quente du système nerveux central. Ainsi, d'après les données de Katz et Dauber (1945), sur 120 000 décès par atteinte intracrânienne, l'athérosclérose a été cause de mort dans 75 000 cas. Selon les données de Brain (1954), son incidence augmente avec le temps. Ainsi, en Angleterre et au Pays de Galles, il y avait, en 1942, 56 048 décès dus à cette maladie, alors qu'en 1951, il y en avait déjà 69 388.

Les données anatomopathologiques se rapportant à l'athérosclérose des artères cérébrales montrent avant tout que ce processus apparaît relativement tard en comparaison de l'athérosclérose des autres régions : les taches lipoïdiques se rencontrent à partir de la troisième décennie, les plaques apparaissent pour la première fois dans la quatrième décennie (Volkova, 1938). Les unes et les autres font leur apparition et atteignent leur maximum en des endroits déterminés : au départ des artères cérébrales antérieures et au confluent des artères vertébrales. Les plus frappés par l'athérosclérose sont l'artère cérébrale moyenne, l'artère vertébrale, le tronc basilaire, les artères de l'hexagone de Willis. D'une façon générale, l'athérosclérose est le plus souvent localisée dans les vaisseaux de la base du cerveau. La calcinose est peu prononcée. Des atteintes graves des vaisseaux cérébraux sont ordinairement observées après 50-60 ans. Par sa morphogenèse, l'athérosclérose des vaisseaux cérébraux diffère peu du même processus dans les artères d'autres régions. Il faut distinguer de l'athérosclérose des artères cérébrales l'hyalinose des artérioles observée dans la maladie hypertensive et dans certains traumas crâniens. Du point de vue clinique, il importe de signaler que les artères sylviennes, leurs branches, les artères chorioïdiennes et thalamolenticulaires (qui alimentent le noyau lenticulaire et la capsule interne) marquent une prédisposition pour l'athérosclérose.

Davydovski (1938) répartit de la façon suivante les atteintes du cerveau dues à l'athérosclérose : 1) hémorragies (54 %) ; 2) ramollissement gris (28 %) ; 3) atrophie diffuse du cortex se traduisant cliniquement par la démence (18 %).

Les hémorragies cérébrales (apoplexies cérébrales) provoquent le « ramollissement rouge » et la destruction de zones différentes du cerveau dont les dimensions vont de la grandeur d'une faîne à la largeur de la paume. Elles sont localisées dans la région des ganglions centraux et de la capsule interne, plus rarement dans les couches optiques, le pont de Varole, le cervelet, les couches supérieures du cortex. Les hémorragies peuvent aussi se produire dans les cavités des ventricules. L'apoplexie est le plus souvent unilatérale, parfois bilatérale.

La pathogénie des hémorragies varie suivant les cas. La rupture d'un vaisseau athéroscléroséest relativement rare. Le plus souvent, le sang passe du vaisseau dans la matière cérébrale par diapédèse. Westphal et Bär (1926) estiment que la cause des hémorragies est un spasme aigu des artères. La constriction des artères a pour con-

séquence l'ischémie de la région du cerveau qu'elles alimentent. La nutrition de la paroi vasculaire se trouve alors perturbée (à l'endroit du spasme et surtout distalement), si bien que la perméabilité de celle-ci augmente. Dans la période de constriction de l'artère, les capillaires et les veines du territoire vasculaire correspondant sont l'objet d'une dilatation hypoxémique (état parétique ou prestatique) avec fort ralentissement du courant sanguin. Les deux facteurs ont pour conséquence la pénétration des globules rouges dans la matière cérébrale à travers les parois vasculaires. La diapédèse des globules rouges est particulièrement intense une fois que le spasme a cessé, lorsque augmente l'afflux de sang dans le territoire vasculaire qui a subi des modifications au cours de l'ischémie. En outre, les auteurs soulignent l'importance des altérations ischémiques ou anoxiques du cerveau lui-même (en admettant que ces altérations favorisent la diapédèse des hématies à travers la paroi vasculaire). Le mécanisme décrit est ainsi d'un caractère vaso-moteur fonctionnel. D'après Davydovski, « on ne saurait établir aucun parallélisme direct entre le degré de sclérose et la fréquence ou l'intensité des hémorragies ». Il faut remarquer que sur un terrain athéroscléreux se forment assez souvent dans les artères cérébrales des thrombus ralentissant ou interrompant l'arrivée du sang dans la partie correspondante du cerveau. Les thromboses des artères cérébrales athéroscléroseés provoquent un ramollissement gris ou rouge du cerveau.

Le ramollissement blanc ou gris du cerveau est également de caractère focal ; ses foyers ont ordinairement les mêmes localisations que les hémorragies. Au microscope, les foyers de désagrégation offrent un tableau de nécrose, d'autolyse des cellules cérébrales, de raréfaction du tissu nerveux, de formation d'un grand nombre de cellules gliales amiboïdes avec réaction mésenchymateuse à la périphérie. Le ramollissement blanc ou gris se développe par oblitération ou thrombose des artères sclérosées. Ce sont ces deux processus qui aboutissent le plus souvent à ce type de ramollissement cérébral, bien que les troubles fonctionnels vaso-moteurs jouent également un certain rôle dans sa genèse. Les foyers de ramollissement gris (et rouge aussi, d'ailleurs) peuvent se résorber, former des kystes ou des champs cicatriciels.

Les lésions atrophiques diffuses de l'écorce cérébrale sont caractérisées par l'amincissement des circonvolutions, l'accumulation de liquide aqueux dans les ventricules, la diminution de poids de l'écorce. Ces formes se combinent fréquemment au ramollissement.

On peut se représenter de la façon suivante la dynamique des lésions athéroscléreuses du tissu cérébral. Tout d'abord des phénomènes ischémiques et dystrophiques apparaissent dans les régions vascularisées par des artères sclérosées (Ier stade de l'athérosclérose cérébrale). Puis ce sont des foyers thrombotiques et nécrotiques

(ramollissement rouge et gris du cerveau), II[e] stade de l'athérosclérose cérébrale. Enfin, les lésions atrophiques et fibreuses commencent à prévaloir, III[e] stade. Il faut toutefois faire une réserve : il n'existe pas encore de matériaux suffisants pour affirmer que la succession exposée ait force de loi.

* * *

Ainsi, le bref examen des données anatomopathologiques concernant la localisation de l'athérosclérose permet de conclure que

1) cette maladie frappe irrégulièrement les différents territoires vasculaires ; les plus fréquemment atteints sont les coronaires, l'aorte, les vaisseaux cérébraux ;

2) dans toutes ses localisations, l'athérosclérose est caractérisée par les mêmes altérations morphologiques qui sont toutefois d'une intensité différente suivant le siège de la maladie, ce qui donne son caractère spécifique au tableau anatomopathologique de telle ou telle de ses formes ;

3) les dépôts lipidiques caractérisent dans toutes les formes les phases les plus précoces et les plus actives du processus athéroscléreux, les lésions fibreuses, les phases plus avancées et stationnaires ;

4) l'apparition dans les organes et tissus de lésions ischémiques et dystrophiques est un résultat précoce commun à toutes les formes de rétrécissement athéroscléreux des artères ;

5) la thrombose, à en juger tout au moins par les données concernant les artères coronaires, cérébrales, rénales et mésentériques, est la manifestation d'une phase secondaire déterminée de la maladie ; cette manifestation qui n'est pas obligatoire (mais aggrave considérablement le processus pathologique) coïncide avec le développement au cours de cette phase de lésions nécrotiques dans les organes ou tissus correspondants ;

6) la calcinose n'a pas une évolution parallèle à la lipoïdose et au processus athéroscléreux actif, elle représente une manifestation des stades avancés de l'évolution de celui-ci ; topographiquement, elle ne correspond pas aux autres manifestations de l'athérosclérose ; les lois de son développement sont encore insuffisamment étudiées.

Teneur des vaisseaux athéroscléroses en lipides et autres substances

Comme nous l'avons déjà dit, Windaus (1910) a montré qu'une aorte athéromateuse contient 6 à 7 fois plus de cholestérol libre et 20 à 26 fois plus d'esters de cholestérol qu'une aorte normale. Par la suite, de nombreuses données ont été obtenues dans ce domaine par Schönheimer (1926, 1928) lequel a établi une correspondance significative entre le taux du cholestérol dans le sang et dans la

paroi de l'aorte dans l'athérosclérose d'après des matériaux d'autopsie autant que d'expérience. Parmi les multiples autres travaux sur ce sujet, on remarque le rapport de Morrison, Johnson (1950) sur la teneur des parois des coronaires en cholestérol chez les personnes décédées de thrombose coronarienne et d'autres causes. L'un et l'autre groupe comprenaient 25 sujets à peu près du même âge (62-64 ans). Le degré d'athérosclérose pour le premier groupe a été estimé en moyenne à $3^1/_2$ points, pour le second, à $1^1/_2$ point. Pour le premier groupe, la moyenne de cholestérolémie était de 303 mg ‰, pour le second, de 186 mg ‰ ; la quantité de cholestérol dans les coronaires était en moyenne pour le premier groupe de 20,4 mg ‰, pour le second, de 5,1 mg ‰, soit quatre fois plus chez les malades morts de thrombose coronarienne que chez les autres.

Buck et Rossiter (1951) ont évalué la teneur de l'aorte non seulement en cholestérol (total, libre et estérifié), mais aussi en phospholipides, sphingomyéline et céphaline, graisse neutre et acides gras. Les auteurs ont relevé une liaison certaine entre l'âge des malades et la teneur de l'aorte en cholestérol, esters de cholestérol, phospholipides totaux et sphingomyéline (la teneur en lécithine et céphaline ne se trouvait pas en corrélation quelconque avec l'âge). En comparant ensuite les données obtenues pour l'athérosclérose, les auteurs ont constaté que c'est surtout la quantité de cholestérol total qui s'élevait, et dans une moindre mesure celle de lécithine, de sphingomyéline et de graisse neutre. A mesure qu'augmente la gravité de l'athérosclérose, le rythme d'accumulation du cholestérol estérifié diminue et la quantité de cholestérol libre s'accroît. C'est dans la media de l'aorte que les lipides s'accumulent sous l'effet de la sénescence ; sous l'effet de l'athérosclérose, c'est dans l'intima de l'aorte qu'ils se concentrent. Les auteurs estiment que le dosage du taux du cholestérol dans la paroi aortique peut servir d'indice chimique du degré d'athérosclérose.

McMillan, Horlick et Duff (1955) ont de nouveau comparé le degré d'intensité de l'athérosclérose d'après les données morphologiques avec le taux du cholestérol dosé par analyse chimique. Bien qu'en moyenne la quantité de cholestérol contenue dans l'aorte ait concordé avec l'intensité de l'athérosclérose, on n'a pas découvert pleine corrélation en ce sens (ces travaux ont été effectués sur des lapins atteints d'athérosclérose expérimentale).

Comme le montrent les recherches de Biggs et Kritchewsky, dans la paroi aortique on trouve du cholestérol marqué au ^{14}C quelques heures après son ingestion.

D'après les données de Newman et Zilversmit (1959) ayant utilisé le phosphore (^{32}P) et le carbone (^{14}C) marqués, dans l'athérosclérose expérimentale des lapins, les phospholipides de l'aorte sont synthétisés dans la paroi vasculaire, leur dépôt ne provient pas du sang, alors que le cholestérol de l'aorte provient du plasma.

Les données comparatives du dosage non seulement des lipides

mais encore d'autres substances chimiques ayant trait à l'athérosclérose sont également très importantes. Noble, Boucek, Kung-Jung Tang Kao (1957) ont publié des données concernant la composition chimique de diverses parties de l'intima de l'aorte, tant normale qu'avec signes précoces d'athérosclérose ou altérations avancées et fortement prononcées. La quantité totale de protides s'avère toujours la même. La quantité totale de lipides est accrue dans l'athérosclérose précoce et très augmentée dans la période tardive du processus. L'élévation du taux des lipides se réalise principalement aux dépens du cholestérol, mais la quantité des fractions des autres lipides est également accrue. Une attention particulière a été accordée dans ce travail à la composition des acides aminés dans le tissu conjonctif de l'intima de l'aorte. Au début même de la progression des altérations athéroscléreuses, selon les données desdits auteurs, le taux du cholestérol ne s'accroît pas encore, mais on note déjà des modifications sensibles des substances chimiques caractérisant l'état du collagène ; les taux de l'hydroxyproline et de la glycine (acides aminés typiques du collagène) sont nettement accrus. Le taux du calcium de l'intima ne subit pas de changement aux stades précoces de l'athérosclérose ; il est augmenté à une période avancée et cela seulement chez les hommes. Les altérations dans la composition du collagène, typiques du stade le plus précoce de l'athérosclérose, sont observées chez les femmes plus tôt que chez les hommes, l'accumulation de lipides caractérisant un stade avancé de l'athérosclérose se fait chez les hommes aux dépens du cholestérol, et chez les femmes aussi bien aux dépens du cholestérol que d'autres lipides.

Les auteurs estiment que l'augmentation du taux des lipides dans la paroi artérielle ne compte pas parmi les altérations les plus précoces accompagnant l'athérosclérose, mais qu'elle est précédée d'une modification du taux des substances chimiques entrant dans la composition du collagène ou de l'élastine de l'intima.

Ce travail n'a pas établi de relation directe entre l'âge et les altérations signalées de la composition des acides aminés du collagène. Il convient de comparer ces résultats avec les recherches chromatographiques effectuées par Lansing, Roberts et Ramasarma (1951) sur la teneur en acides aminés de l'élastine artérielle en fonction de l'âge.

Les auteurs ont constaté qu'avec l'âge les taux des acides aspartique et glutamique dans les parois des artères augmentaient. Des dosages effectués par un procédé microbiologique ont montré que les protides de l'élastine contenaient 4 fois plus d'acide aspartique chez les personnes âgées que chez les personnes jeunes. On n'a pas découvert de modifications sensibles du taux des autres acides aminés, à l'exception d'une légère diminution du taux de la glycine et de la proline. Le mécanisme du dépôt de sels calcaires dans les artères au cours de la sénescence et de l'artériosclérose est

expliqué par le fait que les ions calcium se combinent aux groupes carboxyles libres des acides aspartique et glutamique et précipitent sous forme de phosphates. On peut remarquer une certaine contradiction entre ces données et les recherches mentionnées plus haut de Noble, Boucek et d'autres, d'après lesquelles la quantité de glycine était plutôt diminuée qu'augmentée. Il est possible que cette différence dépende du fait que, dans l'un des travaux, on a étudié les fibres élastiques en fonction de l'âge, et dans l'autre, l'intima aux différents stades de l'athérosclérose.

On voit par là quelles difficultés surgissent dans l'étude comparative de telles données et plus encore dans leur interprétation du point de vue de la pathogénie de l'athérosclérose.

Il est fort possible que Noble et coll. aient pris pour manifestation des stades les plus précoces de l'athérosclérose les processus réactionnels de l'intima survenant en réponse à l'infiltration lipidique primitive du tissu mésenchymateux non seulement à l'endroit des plaques athéroscléreuses mais aussi à une certaine distance de celles-ci. Sans nier l'importance de ces recherches pour juger des altérations primitives observées dans l'intima des vaisseaux athérosclérosés, il faut signaler la difficulté qu'il y a à distinguer topographiquement les zones de l'intima selon qu'elles portent des lésions plus fraîches ou plus tardives en tenant compte de l'association typique de l'athérosclérose de processus infiltratifs et dystrophiques accompagnés de phénomènes réparateurs et régénérateurs.

A l'Institut de Thérapeutique, Zaïtsev (1963) a étudié dans l'athérosclérose expérimentale chez des lapins la teneur en protides totaux de l'intima de l'aorte. Dans les premiers jours d'introduction de cholestérol, la teneur de l'intima en protides baissait ; vers le 15[e] jour, temporairement, elle augmentait un peu, mais par la suite, de nouveau, elle diminuait et de façon plus durable (fig. 38).

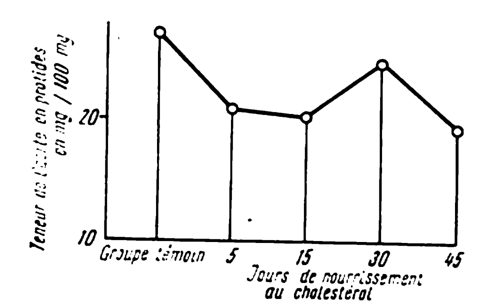


Fig. 38. Teneur de l'aorte en protides dans l'athérosclérose expérimentale (dès les premiers jours d'expérience)

La composition qualitative des protides dans la première période se modifie (dysprotéinémie), par la suite, non. Ainsi, déjà les premiers effets du cholestérol sur la paroi vasculaire portent préjudice à sa composition protidique. L'examen du collagène et de l'élas-

tine a permis de déceler une certaine augmentation de collagène et diminution d'élastine dans la paroi vasculaire au cours de l'expérience. Ces dernières données sont controversées dans les ouvrages médicaux. Ainsi, Anderson et coll. (1959) n'ont pas relevé de diminution de la quantité d'élastine aux différents stades du développement de l'athérosclérose, quant à la teneur en collagène, elle était diminuée. A la même période, Buddecke (1958) ne découvrait pas de modifications de la teneur en collagène (aussi bien à un âge avancé que dans l'athérosclérose), mais la teneur en élastine était diminuée. Probablement que les méthodes d'analyse chimique de ces substances dans la paroi artérielle ne garantissent pas encore des résultats identiques.

Ces temps derniers, une grande attention est accordée au taux des mucopolysaccharides dans la paroi artérielle en cas d'athérosclérose. Selon les données de Buddecke, le taux des mucopolysaccharides des glucoprotéines est plus élevé dans les zones athéromateuses des artères que dans celles qui ne sont pas altérées. Au demeurant, Anderson et coll. n'ont pas obtenu aux différents stades de l'athérosclérose d'anomalies nettes dans la composition des aminohexoses de l'aorte.

Une question importante concernant l'angiochimie de l'athérosclérose a été posée par Sinclair (1961) qui a trouvé, dans les vaisseaux athérosclérosés, une diminution du taux des acides gras non saturés, ce qui est avancé par lui comme l'une des causes de l'apparition de la lipoïdose de l'intima. Mais ces données n'ont reçu qu'une confirmation partielle. Ainsi, Böttcher (1959) a établi qu'à mesure que l'athérosclérose progressait, il y avait diminution de la saturation des esters de cholestérol et des phospholipides. Wright, Pitt et Morton (1959) n'ont pas relevé dans l'athérosclérose de perturbation notable de la saturation des esters de cholestérol par les acides gras dans l'aorte et les coronaires.

* * *

Ainsi, dans la paroi vasculaire athérosclérosée, à mesure que la maladie progresse, le taux du cholestérol augmente fortement, dans une plus grande mesure que celui des phospholipides et de la graisse neutre. Par la méthode des traceurs, on est parvenu à observer expérimentalement l'apparition plus précoce du cholestérol que des autres lipides.

La teneur en acides gras non saturés de la paroi artérielle athérosclérosée est, selon certaines données, diminuée et, selon d'autres, pas notablement changée. On note, à côté d'altérations dans la composition lipidique, des modifications en liaison avec la décomposition des structures mésenchymateuses de la paroi vasculaire mais sous une forme moins accentuée et moins constante.

Chapitre VII

PATHOGÉNIE

Pathogénie de l'athérosclérose

De nombreux matériaux éclairant la pathogénie de l'athérosclérose ont été exposés aux chapitres précédents. Dans ce chapitre nous présenterons des données cliniques complémentaires et la conclusion générale du point de vue de la théorie neurométabolique.

Lipides sanguins chez les athéroscléreux

Cholestérolémie

Les premières indications sur une élévation de la cholestérolémie dans l'athérosclérose (quelques observations isolées) se trouvent déjà dans les anciens travaux de Lemoine (1911), Grigaut, Grémiatchkine, Obakévitch et d'autres. En 1926, nous avons spécialement étudié la cholestérolémie dans l'athérosclérose. Sur 41 malades atteints d'athérosclérose diagnostiquée cliniquement, environ chez la moitié le taux du cholestérol sanguin était notablement augmenté ; chez les autres malades, il ne dépassait pas la norme. Sur la base de ce travail, nous sommes arrivés à la conclusion que l'hypercholestérolémie s'observe chez les malades dont l'athérosclérose est plus active et progresse plus rapidement. Ces résultats ont été confirmés dans la suite par plusieurs auteurs, dont Ilinski (1940).

D'après les données des collaborateurs de l'Institut de Thérapeutique, la fréquence d'augmentation du cholestérol sanguin dans l'athérosclérose est de 70 %. Ilinski (1951) donne un chiffre un peu moins élevé : 60 %. Ilinski et Guessé (1950) ont confronté les données d'investigation anatomopathologique de la paroi vasculaire de sujets morts et les résultats d'évaluation de la cholestérolémie du vivant des sujets. Il s'est avéré que dans les cas où au cours de la vie la cholestérolémie avait été élevée, l'étude histologique *post mortem* mettait en évidence une progression de l'athérosclérose sous forme de dépôts frais de lipides dans l'intima des artères. Au contraire, dans les cas où on découvrait histologiquement une athérosclérose en régression ou à un stade fibreux, on avait relevé durant la vie des taux du cholestérol sanguin normaux ou même bas.

Selon les données de Boas et d'autres (1948), chez 59 % des sujets de moins de 50 ans atteints d'athérosclérose coronarienne, la cholestérolémie est supérieure à 300 mg %.

D'après les observations de Bodnar, collaboratrice de l'Institut de Thérapeutique, la cholestérolémie dans l'athérosclérose est plus élevée à un stade précoce du processus que dans les formes avancées

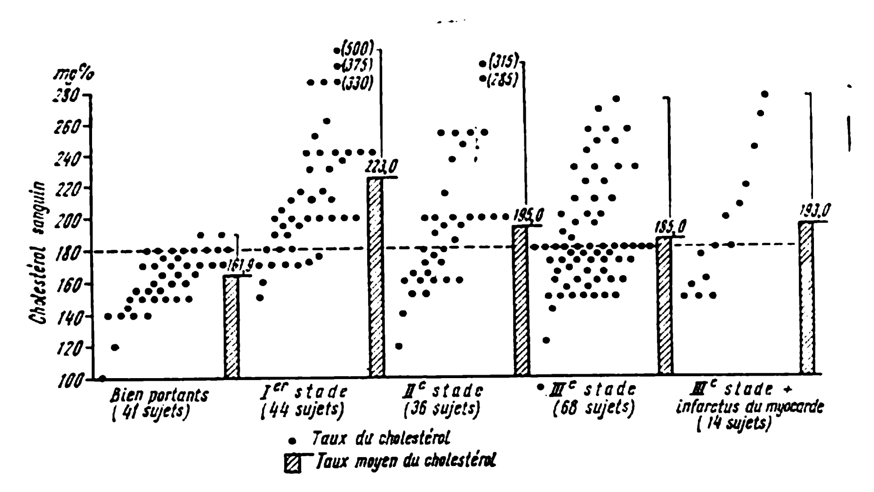


Fig. 39. Cholestérolémie dans l'athérosclérose coronarienne (d'après les stades de la maladie)

(fig. 39). Au cours de la maladie, elle varie en fonction des complications qui peuvent survenir. Ainsi, l'insuffisance cardiaque aiguë et chronique avec stase sanguine s'accompagne d'une baisse de la cholestérolémie (Ilinski). Les processus infectieux et inflammatoires chez les athéroscléreux agissent dans le même sens.

Il faut noter que le taux du cholestérol sanguin connaît, au cours de l'athérosclérose, des variations, des périodes d'augmentation alternant avec des périodes de niveau normal. Dans l'athérosclérose l'augmentation absolue du cholestérol sanguin est relativement basse et loin d'atteindre les valeurs observées dans la néphrose et le diabète sucré. Il est possible que dans l'athérosclérose les dosages habituels fournissent des valeurs quelque peu diminuées de l'augmentation du taux du cholestérol sanguin étant donné que probablement il est extrait plus difficilement en raison de sa liaison stable avec les complexes protidiques. Les auteurs français ont attiré l'attention sur la stabilité de cette liaison et sur la difficulté que présentait l'extraction du cholestérol sérique chez les athéroscléreux. Ainsi, Lemaire, Cottet et d'autres (1958) ont établi que la quantité de cholestérol aisément extrait par chloroforme sur papier-filtre était, chez les athéroscléreux, inférieure à la quantité réelle

de cholestérol total (alors que dans les expériences sur des lapins soumis à un régime athérogène, les deux valeurs sont proches l'une de l'autre, c'est-à-dire que presque tout le cholestérol sérique est facilement extrait). Les observations des collaborateurs de Lenègre. Beaumont et d'autres (1961) ont montré également que chez les athéroscléreux la fraction de cholestérol aisément extraite est fort réduite par rapport au cholestérol total. Les auteurs ont dosé le cholestérol sanguin de 288 athéroscléreux et de nouveau confirmé l'augmentation de la cholestérolémie dans l'athérosclérose.

Schettler (1955) a comparé les dosages de cholestérol sanguin dans 1 116 cas d'athérosclérose coronarienne ou générale dont il a trouvé mention dans les ouvrages médicaux : dans 70 % des cas les valeurs signalées étaient supérieures à 220 mg %, dans 50 %, supérieures à 250 mg %. Sur 147 cas d'athérosclérose confirmée cliniquement et radiologiquement, on trouva dans 10 % des valeurs normales de cholestérolémie, dans 4 %, des valeurs à la limite supérieure de la norme, dans 86 %, des valeurs augmentées (Voigt et coll., 1957). Scarborough et coll. (1960) sur 115 cas de sclérose coronarienne ont relevé une cholestérolémie supérieure à 300 mg % dans 56 cas. Schlesinger et coll. (1959) ont comparé le taux du cholestérol sanguin dans deux groupes de sujets : bien portants et athéroscléreux coronariens, tous de même âge, et ont constaté également pour différence essentielle un taux en augmentation dans le deuxième groupe. Les diverses localisations de l'athérosclérose impliquent une tendance différente à l'hypercholestérolémie : celle-ci est plus marquée dans la forme coronarienne, surtout chez les sujets ayant éprouvé un infarctus du myocarde (Pollack, 1959), et beaucoup moins dans l'athérosclérose des artères périphériques (Gibinsky, 1959).

D'après les recherches de la plupart des auteurs (Keys, Schettler, Gertner et White, Dilman, 1959, et d'autres), avec l'âge, la cholestérolémie augmente. C'est pourquoi, quand on l'évalue dans l'athérosclérose, il faut tenir compte de l'âge. Toutefois, il arrive souvent que même à un âge très avancé le taux de la cholestérolémie soit normal et même bas (comme le montrent par exemple les observations de Kipchidzé sur des vieillards centenaires d'Abkhazie), mais il est possible que ces personnes soient restées bien portantes jusqu'à un âge aussi avancé, parce que leur cholestérolémie n'était pas élevée et que, par conséquent, manquait un des facteurs favorisant l'apparition de l'athérosclérose. Au reste, la tendance à l'hypercholestérolémie, notée dans les ouvrages médicaux, est chez les vieillards difficile à apprécier du point de vue de la biologie de la vieillesse, parce qu'avec l'âge, l'athérosclérose latente jusque-là s'intensifie, sans parler de la grande fréquence dans le vieil âge d'autres états pathologiques : hypothyroïdie, obésité, hypogénitalisme, etc., s'accompagnant d'une tendance à l'hypercholestérolémie. Il faut encore signaler qu'avec l'âge la solubilité du cholestérol baisse

(Eck, Desbordes, 1935) ; il est possible aussi que le cholestérol difficilement soluble se dépose plus aisément sur les parois artérielles.

La tendance à l'hypercholestérolémie a une certaine relation avec le facteur familial et héréditaire. Des données semblables ont été obtenues à ce sujet tant par les chercheurs soviétiques qu'étrangers. Fédorova, Bitkova et Soulié, collaborateurs de l'Institut de Thérapeutique, ont observé chez les membres de familles d'athéroscléreux ou d'hypertendus à cholestérolémie élevée un certain degré d'hypercholestérolémie ; par ailleurs, parmi ces sujets prédominaient des personnes en parfaite santé ne présentant pas de signes d'athérosclérose et jeunes pour une bonne part (*Tableau 7*).

Tableau 7

La cholestérolémie chez les parents de personnes atteintes d'affections vasculaires (premier groupe) et les témoins (second groupe)

Groupe	Nombre de sujets	Taux du cholestérol sanguin		
		normal	élevé	% d'augmentation
Premier . .	168	117	51	30,3
Second . .	211	174	37	17,5

Dans le groupe témoin (familles vivant dans le même district et soumises à un examen sans rapport avec l'athérosclérose et l'hypertension), la fréquence de l'hypercholestérolémie est beaucoup moins grande. Certes, ces données ne suffisent pas pour estimer démontrée la tendance héréditaire à l'hypercholestérolémie, étant donné que la tendance familiale peut dépendre non seulement du « potentiel » héréditaire mais aussi des conditions générales de vie, de travail et surtout d'alimentation. Mais en tout cas, ces données poussent à supposer l'existence d'une tendance à l'hypercholestérolémie chez des sujets bien portants et encore relativement jeunes dont les parents souffrent déjà d'une maladie vasculaire patente.

Toutefois, l'hypercholestérolémie n'est pas toujours, il s'en faut, observée dans l'athérosclérose. Paterson, Cornisch et d'autres (1956) font connaître les résultats d'autopsie de 50 athéroscléreux chez lesquels on avait longtemps contrôlé au cours de la vie le taux du cholestérol sanguin. Ils n'ont trouvé nulle relation entre le taux de la cholestérolémie et le degré de développement de l'athérosclérose.

D'après les recherches effectuées par divers auteurs dont A. Miasnikov (1926), Chakhnazarov (1940), Ilinski (1940) sur le taux du cholestérol libre et du cholestérol combiné aux acides gras (estérifié), dans l'athérosclérose c'est le plus souvent le second qui est

élevé. Ainsi, selon les données de Ilinski, le taux du cholestérol libre est élevé chez 28 % des athéroscléreux, les valeurs du cholestérol combiné dépassent la norme dans 62 % des cas et restent dans les limites de la normale (mais principalement à la limite supérieure) dans 38 %. Il est curieux de confronter ce fait avec cette constatation que, dans les vaisseaux athérosclérosés, on découvre ordinairement du cholestérol estérifié et dans une moindre mesure du cholestérol libre.

Les autres lipides

Comme on sait, la lécithine du sang, pour laquelle on prend ordinairement par convention tous les lipides phosphorés du sang, se trouve en rapports déterminés avec le cholestérol. Dans la norme, le taux des phospholipides varie dans d'assez larges limites, de 130 à 240 mg %. Chez un sujet bien portant, l'indice $\frac{\text{cholestérol}}{\text{phospholipides}}$ ne varie pas sensiblement sur un intervalle de temps assez long, bien qu'il ne puisse être considéré comme tout à fait constant. Le sens physiologique de ce rapport est complexe.

Le cholestérol est un corps hydrophobe, les phospholipides des corps hydrophiles ; aussi tout changement dans leur proportion retentit sur le degré de stabilité de l'état colloïdal du cholestérol sanguin. Nul doute que la lécithine contribue à retenir le cholestérol à l'état d'émulsion et empêche son dépôt, en particulier dans les parois vasculaires. L'intérêt que présentent les phospholipides augmente encore en raison du fait que dans les foyers athéroscléreux on trouve non seulement du cholestérol mais aussi d'autres lipides.

L'indice $\frac{\text{cholestérol}}{\text{phospholipides}}$ reflète l'« aptitude » du cholestérol à diffuser dans les parois artérielles plus nettement que le taux même du cholestérol : là où l'indice $\frac{\text{cholestérol}}{\text{phospholipides}}$ est augmenté, il faut s'attendre à un dépôt plus facile du cholestérol dans les tissus, car celui-ci est alors insuffisamment fixé à la lécithine ; si cet indice est diminué, on peut s'attendre à une atténuation de cette tendance.

Ainsi, dans le développement de l'athérosclérose, un plus grand rôle revient au rapport entre les fractions lipidiques qu'à la quantité absolue de cholestérol. Peters et Van Slyke (1946) ont trouvé que l'indice $\frac{\text{cholestérol}}{\text{phospholipides}}$ chez les athéroscléreux était plus élevé que chez les personnes saines. Gertler et d'autres (1950) ont constaté un indice $\frac{\text{cholestérol}}{\text{phospholipides}}$ élevé non seulement chez les athéroscléreux mais aussi dans les maladies prédisposant à l'athérosclérose telles que le diabète sucré.

Autrefois, on s'efforçait d'expliquer l'augmentation de la lé-

cithine sanguine après surcharge de cholestérol par transformation d'une partie du cholestérol en lécithine et on expliquait de même l'augmentation non seulement de la fraction de graisse neutre, mais encore des fractions de lécithine et de cholestérol après surcharge de graisse par transformation d'une partie de la graisse en ces produits, etc.

Les recherches systématiques de Leites (1929, 1937) ont montré que, dans ces conditions, il ne se produit pas tant une transformation de lipides en d'autres lipides qu'une mobilisation régulatrice des produits correspondants à partir des stocks. La mobilisation des lipides et la transformation partielle de certaines fractions de lipides en d'autres est un processus d'autorégulation.

Il importe de souligner que l'indice $\frac{\text{cholestérol}}{\text{phospholipides}}$ permet, lors de la reproduction de l'athérosclérose cholestérolique alimentaire, de préciser le sens de certains résultats des expériences. Ainsi que nous l'avons dit plus haut, il arrive que l'athérosclérose soit exprimée plus fortement dans les expériences où on n'atteint qu'à une hypercholestérolémie modérée et, au contraire, plus faiblement chez les animaux dont le cholestérol sanguin est très élevé. D'après les observations de nos collaborateurs, dans le premier cas on observe ordinairement une faible augmentation du taux des phospholipides et l'indice $\frac{\text{cholestérol}}{\text{phospholipides}}$ est particulièrement élevé. Dans le second cas, au contraire, parallèlement au cholestérol le taux des phospholipides est fortement augmenté et l'indice correspondant n'est pas élevé, malgré une hypercholestérolémie très forte.

Chez les athéroscléreux, le taux des phospholipides sanguins n'augmente pas dans la même proportion que celui du cholestérol. Une tendance générale à l'augmentation est constatée, il est vrai, par certains auteurs, mais les limites normales des variations du taux de ce lipide, dosé par les procédés actuels qui ne sont pas parfaits, sont si larges qu'il est difficile d'apprécier exactement de faibles augmentations. L'indice $\frac{\text{cholestérol}}{\text{phospholipides}}$ chez les athéroscléreux est plus élevé que chez les bien portants. Semblables résultats ont été obtenus par nombre d'auteurs aussi bien soviétiques (Ilinski, Rojdestvenski, 1952) qu'étrangers.

Il est possible que la lécithine joue le rôle d'un agent tensioactif. Kellner, Correl, Ladd (1951) ont constaté que l'injection d'agents tensio-actifs tels que le twin à des lapins nourris au cholestérol retardait le développement de l'athérosclérose tout comme l'administration de lécithine.

Selon les données des collaborateurs de l'Institut de Thérapeutique, l'augmentation de l'indice $\frac{\text{cholestérol}}{\text{phospholipides}}$ chez les athéroscléreux s'observe plus souvent que l'hypercholestérolémie. Ceci se rapporte seulement aux stades actifs de la maladie dans ses formes

relativement fraîches ; on note plus rarement une variation de cet indice chez les malades dont l'athérosclérose est stabilisée et de longue date.

Ce n'est qu'en ces dernières années, depuis la mise au point de procédés de dosage plus précis, qu'on cherche la teneur du sang en graisse neutre (mono, di et triglycérides) dans l'athérosclérose. Hauss et Böhle (1955) ont observé dans l'infarctus du myocarde d'abord une baisse du taux de la graisse neutre du sang et son augmentation nette à partir du 40e jour. Leopold et Wieland (1958) ont montré que, dans l'athérosclérose, l'augmentation de la graisse neutre du sérum était plus accusée que celle du cholestérol. Schrade et coll. (1958) ont trouvé une élévation de toutes les fractions de lipides sanguins, entre autres de la graisse neutre, à l'exception des acides gras libres ; ils ont également signalé une augmentation relativement grande de la graisse neutre en comparaison des lipides. Schettler note l'accroissement du taux des triglycérides sanguins dans l'athérosclérose et il estime que ce phénomène est plus régulièrement constaté que l'hypercholestérolémie. Toutefois, d'après les données exposées au VIe Congrès international d'Edimbourg en 1963 (Brown), l'élévation des triglycérides sanguins dans l'athérosclérose serait plutôt inférieure à celle de la cholestérolémie. Quoi qu'il en soit, on peut conclure que l'hypercholestérolémie dans l'athérosclérose s'accompagne de la mobilisation des autres lipides.

Les recherches de Zinn et Griffith (1950) dans ce domaine présentent de l'intérêt. Ces auteurs ont évalué (à l'ultramicroscope) la teneur du sérum sanguin en particules de graisse neutre (lipomicrons) chez les personnes bien portantes et athéroscléreuses et, en comptant spécialement les grosses particules, calculé le rapport du nombre de gros lipomicrons au nombre total de lipomicrons. Les tests étaient effectués à jeun. Chez les athéroscléreux la quantité de lipomicrons s'est avérée plus élevée que chez des sujets bien portants ou atteints d'autres maladies. La quantité de gros lipomicrons surtout était accrue. Les auteurs estiment qu'une teneur élevée en lipoprotéines est un signe possible de diagnostic précoce de l'athérosclérose. Il se peut que ce simple procédé reflète les mêmes lois que celles se rapportant aux variations des lipoprotéines dans l'athérosclérose.

Le même principe a été appliqué par Roen, Townsend et d'autres (1955) ; le dosage des chylomicrons a été fait par photographie.

Ces dernières années, on a accordé beaucoup d'attention au rôle des acides gras, surtout non saturés, linoléique, linolénique, arachidonique, dans l'athérosclérose (Sinclair, 1956). Attendu qu'un régime alimentaire contenant des huiles végétales riches en acides gras non saturés entraîne une diminution notable du cholestérol sanguin, alors qu'un régime contenant des graisses animales pauvres en ces mêmes acides favorise une augmentation de la cholestérolémie et,

dans les expériences sur la reproduction de l'athérosclérose chez les animaux, stimule le développement de celle-ci, le problème considéré est sans conteste d'une grande importance théorique et pratique.

D'après les données de Lewis (1958), Scharde (1961), Jahke (1962) et d'autres auteurs, chez les athéroscléreux l'hyperlipémie se combine souvent à une diminution du taux des acides gras polyinsaturés insubstituables.

Bavina et Lobova (1962) qui ont étudié à l'Institut de Thérapeutique le taux des acides gras non saturés du sang dans l'athérosclérose l'ont trouvé plutôt diminué qu'abaissé par rapport à la quantité totale de lipides sanguins ; ces auteurs parlent d'une insuffisance relative de ces acides dans l'athérosclérose (fig. 40).

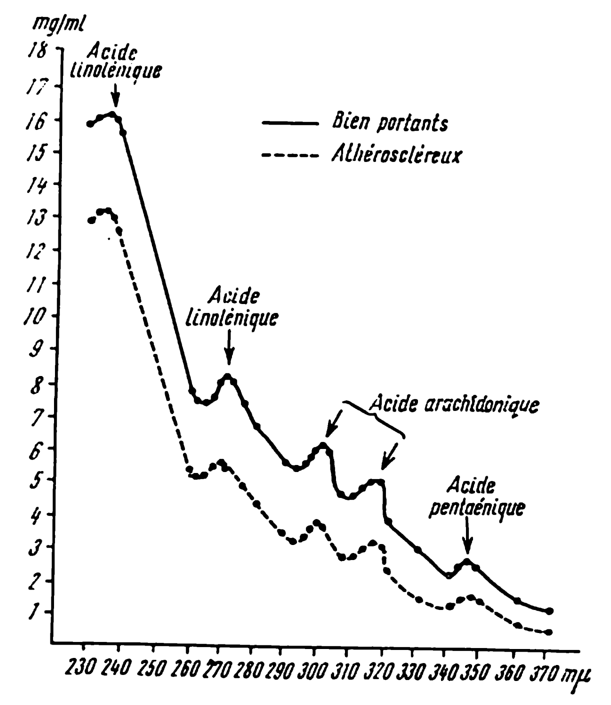


Fig. 40. Courbes d'absorption des lipides sériques après isomérisation alcaline en éthylèneglycol

La ligne pleine correspond aux personnes bien portantes, le pointillé aux athéroscléreux. En ordonnées, les valeurs d'absorption ; en abscisses, la longueur d'onde

Lipoprotéines

La plus grande partie du cholestérol sanguin se trouve combinée avec des protides ; ces complexes protido-cholestéroliques peuvent englober plusieurs milliers de molécules de cholestérol, d'esters de

cholestérol, ainsi que de phospholipides et d'acides gras ; c'est ainsi que se forment les « molécules géantes » ou lipoprotéines. Afin d'élucider la nature de ces combinaisons complexes de protides et de lipides, on a eu recours à l'ultracentrifugation et, dans la suite, à l'électrophorèse, entre autres l'électrophorèse sur papier, méthode plus simple et plus pratique.

Dès 1949, Okounev et Blagorazoumova avaient constaté que, dans le sérum d'une personne en bonne santé, la plus grande partie du cholestérol (jusqu'à 60-90 %) se trouvait fixée aux protides. Ces complexes protido-cholestéroliques se dissocient à leur entrée dans la paroi vasculaire et le cholestérol s'y dépose à l'état plus ou moins libre.

En 1950, aux Etats-Unis, Gofman a le premier dosé les lipoprotéines. A l'ultracentrifugation, qui développe des forces de 200 000 à 300 000 fois celle de la pesanteur, les protides, les lipides et les lipoprotéines se déposent et ensuite surnagent avec une certaine vitesse. Cette « vitesse de flottation » est appréciée par procédé photographique en unités dites de flottation de Svedberg ou unités Sf (Svedberg est l'inventeur de l'ultracentrifugeuse) ; la grandeur de l'unité est égale à 10^{13} cm/s/dyn/g. Gofman a classé les lipoprotéines en 5 groupes d'après leur vitesse de flottation : 1) les chylomicrons, gros agrégats de graisse neutre migrant à de petites vitesses de rotation, contiennent en tout jusqu'à 1 % de cholestérol et ne participent pas à la genèse de l'athérosclérose ; 2) les particules migrant à une vitesse supérieure à Sf 40 : 3) les particules migrant à une vitesse Sf 20 à 40 ; 4) les particules migrant à une vitesse atteignant Sf 10-20 ne sont pas présentes dans le sang de tous les individus ; 5) les particules flottant à une vitesse Sf 5 à 10 dont une partie sont des molécules constantes. L'ingestion d'aliments retentit seulement sur le deuxième et le troisième groupe de lipoprotéines.

Chez les lapins, normalement il n'existe qu'un groupe de lipoprotéines Sf 5-10 contenant 30 % de cholestérol et 25 % de protides. Quand on nourrit les lapins au cholestérol, on voit apparaître des lipoprotéines migrant à une vitesse supérieure à Sf 10.

Chez les hommes, on trouve des lipoprotéines de différents groupes : chez les uns, Sf 5 à 10 seulement ; chez les autres, une quantité importante de molécules Sf 10 à 20 et quelquefois Sf 20 à 40 (ce sont des athéroscléreux ou des personnes prédisposées à l'athérosclérose). Avec l'âge, la concentration moyenne des molécules Sf 10 à 20 augmente notablement, surtout chez les femmes, ce qui correspond à une fréquence accrue d'athérosclérose. A l'âge de 20 à 40 ans, chez les femmes, la concentration moyenne des molécules de ce groupe est nettement plus basse que chez les hommes, ce qui correspond à une plus grande incidence de l'athérosclérose chez les hommes que chez les femmes dans le jeune âge. Gofman estime que la découverte chez des personnes saines d'un taux élevé des lipo-

protéines Sf 10 à 20 trahit la présence éventuelle d'une athérosclérose latente. Lors d'infarctus du myocarde et d'angine de poitrine, le taux des lipoprotéines Sf 10 à 20 s'est avéré nettement augmenté dans 90 % des cas. Il était également élevé dans le diabète, la xanthomatose, le myxœdème (c'est-à-dire dans les états où, en règle générale, on observe l'hypercholestérolémie et très souvent une prédisposition à l'athérosclérose).

Selon les données de Gofman (1952), dans la composition des lipoprotéines Sf 10 à 20, c'est-à-dire de celles qui prennent part directement au développement de l'athérosclérose, il entre seulement 10 % de cholestérol sérique, alors que 90 % ne participent pas à la genèse de l'athérosclérose. Selon les données de Paterson, Cornisch (1956), le taux des lipoprotéines de la classe Sf 10 à 20 dans le sang ne reflète pas l'intensité des altérations athéroscléreuses découvertes à l'autopsie.

Par la suite ont été créés d'autres procédés de dosage des lipoprotéines du sang et de la paroi artérielle. En particulier, Cohn et coll. (1950) ont mis au point une méthode de sédimentation fractionnée des lipoprotéines, ce dont Barr, Russ et Eder (1951) se sont servis dans des investigations cliniques. Puis ont été proposées des méthodes de séparation des protéines et des lipoprotéines par électrophorèse sur papier (Rosenberg, Joung, Proper, 1954, et d'autres).

Le lipidogramme normal de l'homme se compose de fractions α : l'une rapide, comportant essentiellement des globulines α_1, l'autre lente constituée de globulines α_2, et d'un groupe de fractions β : l'une rapide (correspondant à la branche ascendante de la courbe de la globuline β sur l'électrophorégramme des protéines), l'autre lente (correspondant à la branche descendante de la globuline β), la troisième inconstante, très lente (correspondant à la branche ascendante de la gamma-globuline). Les fractions β lente et très lente représentent des lipoprotéines de poids moléculaire élevé, les fractions α et β rapides, des lipoprotéines de poids moléculaire plus faible. Selon les données de Raynaud, de d'Eshougues et Pasquet (1954), chez la très grande majorité des athéroscléreux, on observe une augmentation du taux des fractions β lente et très lente et une diminution de la fraction β rapide et des fractions α. Mais chez certains malades il arrive que le lipidogramme soit normal.

Ordinairement, on recourt à la séparation de deux fractions : lipoprotéines α et β.

D'après les données des auteurs anglais Oliver et Boyd (1955), les lipoprotéines β comportent normalement 72 % de cholestérol, et 91 % chez les athéroscléreux coronariens. La concentration du cholestérol appartenant à la fraction des lipoprotéines β est plus élevée (en moyenne de 19 %) chez les malades atteints d'athérosclérose des coronaires que chez les bien portants, alors que celle du cholestérol appartenant à la fraction α est diminuée. L'hypercho-

lestérolémie et l'augmentation de l'indice $\frac{\text{cholestérol}}{\text{phospholipides}}$ sont dans une certaine mesure liées à l'élévation du taux du cholestérol dans les lipoprotéines ; le rapport entre le cholestérol et les phospholipides dans la fraction β des lipoprotéines β est en moyenne 3 fois plus grand que dans la fraction α.

D'après les données de Miller (1955), la fraction des lipoprotéines β correspond au groupe Sf 10 à 20 de la classification de Gofman. Dans l'athérosclérose coronarienne, Miller a trouvé une fraction des lipoprotéines β_2 égale en moyenne à 34 mm (de 25 à 51 mm), alors que chez 104 étudiants bien portants, elle était en moyenne de 15 mm (de 8 à 23 mm).

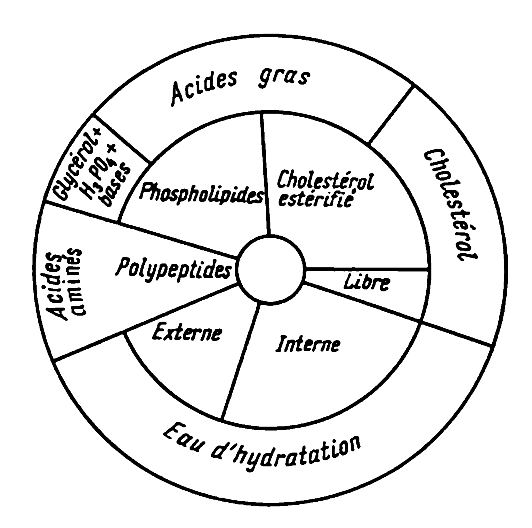


Fig. 41. Structure des β-lipoprotéines d'après Surgenor

La structure chimique des lipoprotéines β ressort bien du schéma de Surgenor (1955) représenté fig. 41. Il montre la grande complexité de ces combinaisons et leur aptitude à participer à des réactions d'oxydation (par l'intermédiaire des acides gras non saturés), à agir sur les systèmes enzymatiques, sur les processus d'hydratation, etc.

Selon les données de Fischer (1959) qui a effectué 4 526 dosages de lipoprotéines, l'augmentation des lipoprotéines β est constatée chez 90 % des athéroscléreux, alors que dans le groupe de personnes âgées ne présentant pas de signes d'athérosclérose, elle l'est seulement dans 13,5 % des cas.

En U.R.S.S., des dosages de lipoprotéines ont été effectués par Kritzmann, Bavina et Sidelnikova de l'Institut de Thérapeutique. D'après leurs données, les lipoprotéines β constituent chez les bien

portants 66 à 74 % (70 % en moyenne) de la quantité totale de lipoprotéines colorables au Soudan, ce qui correspond aux données des ouvrages médicaux. Dans l'athérosclérose, le taux des lipoprotéines β est augmenté, celui de lipoprotéines α diminué (fig. 42). L'augmentation des lipoprotéines β sanguines dans l'athérosclérose est observée, d'après les données de nos collaborateurs, non seulement lors d'un taux élevé du cholestérol sanguin mais aussi, dans

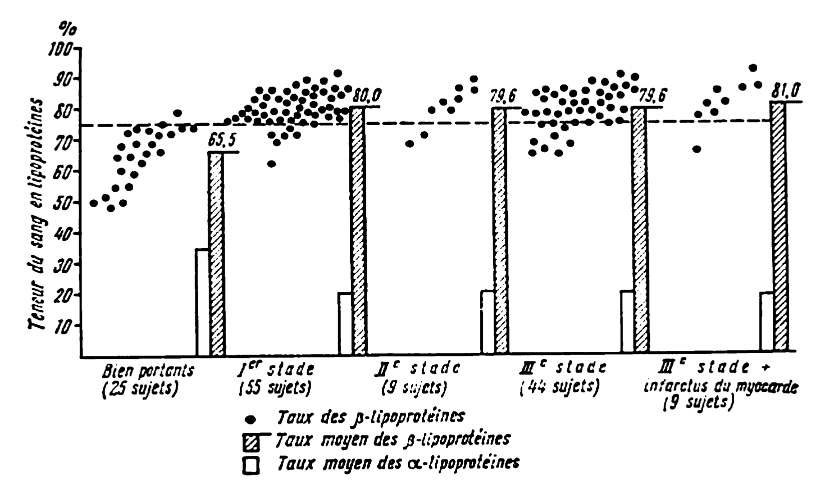


Fig. 42. Rapport des lipoprotéines sanguines dans l'athérosclérose (suivant les stades de la maladie)

certains cas, d'un taux normal. Ce phénomène s'est avéré un signe plus fréquent que l'hypercholestérolémie et même que l'augmentation de l'indice $\frac{\text{cholestérol}}{\text{phospholipides}}$.

Ainsi, en faisant la somme des données exposées, on peut conclure comme suit.

1. L'hypercholestérolémie se rencontre dans l'athérosclérose sinon fréquemment, du moins assez régulièrement pour qu'on la considère comme un maillon important du processus pathologique. Il faut signaler l'augmentation du cholestérol sanguin dans les périodes d'évolution active de la maladie.

2. Dans l'athérosclérose, le taux des autres lipides sanguins, phospholipides et graisse neutre (triglycérides), s'élève également et c'est dans ce contexte que l'hypercholestérolémie est constatée. Le taux des phospholipides, conformément aux recherches de la plupart des auteurs, augmente dans une moindre mesure que celui du cholestérol, aussi l'indice $\frac{\text{cholestérol}}{\text{phospholipides}}$ s'en trouve-t-il diminué, ce qui est une condition essentielle de la genèse de la lipoïdose.

3. Dans l'athérosclérose, le cholestérol sanguin est à un état physico-chimique plus stable quant à sa solubilité, ce qui, probablement, favorise son dépôt dans les parois artérielles.

4. Le cholestérol, de même que les phospholipides, circule dans le sang combiné aux protides, c'est-à-dire sous forme de lipoprotéines ; dans l'athérosclérose (et dans les états qui y prédisposent), la fraction de lipoprotéines β contenant du cholestérol est relativement élevée ; l'augmentation de cette fraction est constatée un peu plus souvent que l'hypercholestérolémie, mais ordinairement va de pair avec elle.

Importance pathogénique des altérations de la composition des lipides sanguins

Théoriquement, on peut proposer au moins trois explications du lien qui rattache l'hypercholestérolémie à l'athérosclérose : 1) l'augmentation du taux du cholestérol sanguin est la cause de la genèse ou du renforcement de la lipoïdose artérielle ; 2) l'hypercholestérolémie et l'activation de la lipoïdose ne sont rien de plus que des phénomènes parallèles ; 3) l'hypercholestérolémie est la conséquence de la lipoïdose.

Les auteurs qui se prononcent contre le rôle du cholestérol dans la pathogénie de l'athérosclérose se groupent autour de ces deux derniers points de vue sur l'importance de l'hypercholestérolémie. Certains affirment que le taux élevé du cholestérol sanguin dans l'athérosclérose n'est rien d'autre que l'expression de la lipoïdose de l'aorte et qu'il présente un caractère de « transport ». D'autres se réfèrent à des données d'après lesquelles le cholestérol sanguin est mobilisé à partir de ses stocks non pas parce que l'atteinte de la paroi vasculaire est primitive, mais parce qu'il se dépose, selon les lois physiques, imprégnant la surface lésée du vaisseau comme celle de divers corps étrangers (même la surface interne des prothèses vasculaires, ces tubes artificiels de polyéthylène qu'on substitue dans les opérations aux vaisseaux athérosclérosés, comme l'a montré par exemple De Backey). D'autres encore estiment que le taux du cholestérol sanguin s'élève secondairement en raison de la propriété qu'a cette substance, en tant que colloïde de protection, d'imprégner tout tissu ayant subi des altérations nécrobiotiques, c'est-à-dire qu'on est en présence d'une mobilisation particulière semblable à celle que connaissent certains protides dans les processus inflammatoires. Il est même des points de vue selon lesquels le cholestérol des parois vasculaires est un produit de synthèse accumulé dans les cellules « spumeuses ». Ces cellules (provenant probablement d'autres parties de l'appareil réticulo-endothélial), absorbant le cholestérol et les autres particules lipidiques qui se forment dans l'intima, en se décomposant, les abandonnent au sang et font ainsi augmenter le taux des lipides sériques (théorie de Lea-

ry). Les tenants de ce point de vue sont appuyés également par certains auteurs qui estiment que le cholestérol se forme dans la paroi vasculaire lors de perturbations des processus lipolytiques qui s'y opèrent et qu'il est de là entraîné dans le sang par la lymphe.

On ne saurait dénier à ces vues de l'ingéniosité et une certaine vraisemblance. Chacune d'elles peut être étayée effectivement par certains faits ou certaines analogies. Mais il est très difficile d'arrêter son choix à l'une d'elles pour expliquer le rôle de l'hypercholestérolémie dans l'athérosclérose si on considère ce problème dans son ensemble. En effet, comment comprendre, à partir d'un quelconque des points de vue que nous venons d'exposer, l'expérience classique d'Anitchkov sur la reproduction de l'athérosclérose dans des expériences d'administration de cholestérol exogène ? Or, il existe encore d'autres modèles expérimentaux du même genre ou proches. Si on admet que l'hypercholestérolémie joue un rôle seulement comme phénomène secondaire ou parallèle dans l'athérosclérose ou même qu'elle en est le résultat, comment comprendre ce fait clinique incontestable d'importance première que toutes sortes d'états pathologiques favorisant l'athérosclérose (diabète, myxœdème, etc.) s'accompagnent d'hypercholestérolémie, et que les états qui évoluent avec un faible taux du cholestérol sanguin ne prédisposent pas à l'athérosclérose. Comment comprendre qu'une grande fréquence d'athérosclérose soit constatée parmi les couches de la population qui absorbent avec leur nourriture beaucoup de graisses animales et chez lesquelles on observe une cholestérolémie plus élevée ? Il nous semble ne faire nul doute que de cette confrontation on puisse déduire l'inconsistance des vues exposées sur l'importance de l'hypercholestérolémie.

Ainsi, devons-nous admettre que, pour l'athérosclérose, l'hypercholestérolémie a une importance pathogénique en ce sens que, si elle ne détermine pas entièrement le développement de la lipoïdose artérielle comme maillon morphogénique essentiel de cette maladie, tout au moins le renforce-t-elle, le stimule-t-elle. En elle-même, comme nous l'avons dit, l'augmentation du taux du cholestérol sanguin n'est, dans l'athérosclérose, ni constante ni obligatoire. Il faut en conclure que la lipoïdose des artères peut se produire aussi bien quand le taux du cholestérol sanguin est normal. Cette déduction est solidement argumentée par la partie des expériences d'Anitchkov et coll. portant sur la reproduction de l'athérosclérose chez des lapins par ingestion prolongée (1 à 2 ans) de cholestérol avec la nourriture en quantité si faible qu'elle n'entraînait pas d'élévation appréciable de la cholestérolémie ; par conséquent, le développement de la lipoïdose (athérosclérose) est possible également en présence d'un taux normal du cholestérol sanguin ; quand ce taux est accru, la lipoïdose évolue plus rapidement et avec plus d'intensité. Chez l'homme, le développement de l'athérosclérose peut, sans aucun doute, être observé lorsque la cholestérolémie

est normale, puisque parfois les lipides peuvent se déposer dans la paroi artérielle, même quand leur quantité dans le sang est normale ; lorsque leur teneur augmente fortement, le développement de la lipoïdose est accéléré. De ce point de vue, on comprend que les sujets qui, dans les conditions normales, présentent déjà un taux élevé du cholestérol (avec prédisposition hérédo-constitutionnelle) aient plus de tendance à l'athérosclérose (sous une forme à progression plus rapide) que les sujets chez lesquels la cholestérolémie hérédo-constitutionnelle est faible. L'athérosclérose coronarienne, plus aiguë et plus précoce en comparaison des autres localisations, évolue avec une hypercholestérolémie plus fréquente et plus élevée. Aussi faut-il considérer comme juste la conclusion pratique de certains auteurs américains selon laquelle un taux élevé du cholestérol sanguin est un des facteurs importants de « risque » de développement de l'athérosclérose des artères coronariennes.

Ce point de vue sur l'hypercholestérolémie, certes, concorde bien avec les données de la pathologie expérimentale, avec les matériaux épidémiologiques sur le rôle de l'alimentation et pareillement avec les observations cliniques concernant les états pathologiques prédisposant à l'athérosclérose. Il faut signaler toutefois que ce phénomène n'a pas d'importance en lui-même ; il n'est que le résultat ou le reflet de troubles du métabolisme (spécialement lipidique) qui conduisent à des altérations périodiques ou durables de la composition des lipides sanguins et au développement subséquent de la lipoïdose des artères.

Si on examine maintenant ces troubles du métabolisme des lipides, une question se pose avant tout : s'agit-il d'une synthèse en quantité excessive de certains d'entre eux, du cholestérol surtout, ou d'une décomposition insuffisante du cholestérol, de sa transformation en d'autres substances, ou d'une diminution de l'élimination des lipides de l'organisme ? Chacun de ces points de vue a un certain fondement.

Ce n'est qu'indirectement qu'on peut juger de la formation excessive de cholestérol dans l'organisme d'un athéroscléreux en constatant que, dans cette affection, on n'observe pas l'épuisement des stocks de cholestérol (dans les surrénales et le foie par exemple). Au contraire, ces organes en contiennent une grande quantité, de même que le sang et les parois artérielles. Certes, il est difficile d'apprécier chez l'homme l'ampleur de la synthèse du cholestérol. Pour ce qui est des animaux, cette étude est possible au moyen de méthodes modernes utilisant les isotopes radioactifs, mais l'interprétation des résultats est également compliquée parce que l'appréciation de la synthèse se fait dans les conditions d'une administration massive de cholestérol exogène.

Comme l'ont montré Taylor, Cox et Nelson (1955), lorsque le cholestérol alimentaire pénètre en abondance dans l'organisme, il se produit une inhibition de sa synthèse dans les tissus et organes

(dans le foie et la paroi intestinale). A l'Institut de Thérapeutique, Kritzmann et Bavina (1958) ont également étudié ce problème. Ils ont injecté par voie intrapéritonéale à des lapins à différents moments de l'athérosclérose expérimentale et à des témoins de l'acide acétique marqué au ^{14}C. Trois heures après l'injection, les animaux étaient tués, puis on déterminait la radioactivité et la teneur en cholestérol de petits morceaux de foie et des surrénales (par la méthode de Sperry à la digitonite). Comme le montre la fig. 43, dès les

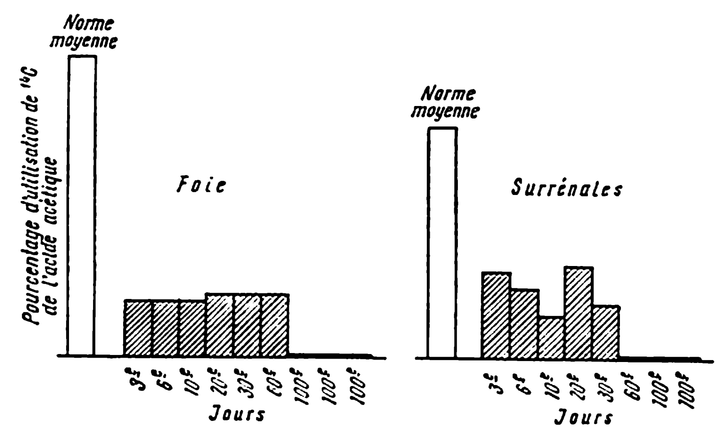


Fig. 43. Diminution de la synthèse du cholestérol dans l'organisme lors du nourrissement de lapins au cholestérol

tout premiers moments du nourrissement au cholestérol, c'est-à-dire après 3 jours, il se produit une inhibition marquée de la synthèse du cholestérol dans les organes étudiés. Une administration ultérieure de cholestérol inhibe encore plus la synthèse. Fait caractéristique, cette inhibition était observée dans les expériences avant que se développât l'hypercholestérolémie et que se produisît dans les organes considérés une accumulation notable de cholestérol. Le sens de ce phénomène réside probablement dans le fait que l'affaiblissement de la synthèse du cholestérol est une réaction à l'introduction intense de celui-ci sous forme exogène, c'est-à-dire une sorte de régulation du métabolisme cholestérolique.

Kritzmann et Bavina (1953, 1958) ont étudié aussi la synthèse des protides dans l'athérosclérose expérimentale. A cette fin, ces auteurs ont utilisé de la méthionine marquée au soufre radioactif. 12 heures après l'injection de méthionine marquée, les animaux étaient abattus et on extrayait les protides de différents organes ; après traitement approprié, on évaluait la radioactivité de ces protides, laquelle révélait le passage des acides aminés libres (la méthionine dans le cas présent) dans la composition du protide, c'est-à-

dire les processus de sa synthèse. La radioactivité du sang, des surrénales, des reins et du myocarde était un peu augmentée d'abord, puis, à mesure que les animaux étaient nourris au cholestérol, elle diminuait sensiblement. La décomposition des protides dans les divers organes (surtout dans la paroi de l'aorte) était au contraire accentuée (fig. 44).

Il est possible que ce processus reflète également une réaction compensatrice de l'organisme. Peut-être la formation de complexes protido-cholestéroliques (lipoprotéines) qui caractérise l'athérosclérose se trouve-t-elle dans un certain rapport avec les variations

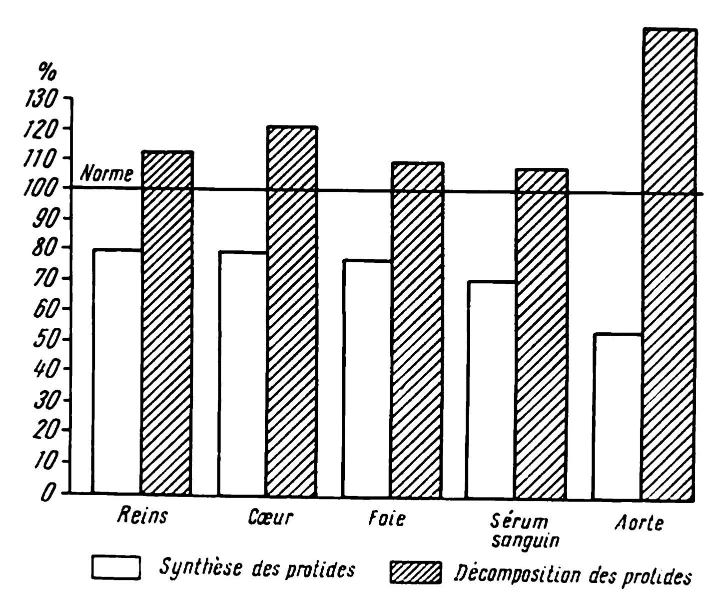


Fig. 44. Synthèse et décomposition des protides tissulaires dans l'athérosclérose expérimentale

de la synthèse des protides que nous venons d'examiner. Certes, les processus de synthèse dans l'athérosclérose chez l'homme (quand il n'y a pas saturation excessive de l'organisme par le cholestérol, comme c'est le cas dans les expériences sur les animaux) peuvent prendre un autre caractère.

On sait qu'il est prouvé depuis longtemps que le cholestérol peut se synthétiser dans l'organisme de l'homme et des animaux (Thannhauser, Beumer, Leites et d'autres). Actuellement, il est connu que le cholestérol est synthétisé à partir de l'acide acétique et que cette synthèse s'opère dans presque tous les tissus chez l'homme ou l'animal (Pihl, Bloch, Anker, 1950 ; Gould 1951, 1955). Les données les plus démonstratives sous ce rapport sont obtenues

par l'acide acétique marqué au ^{14}C, après l'administration duquel on découvre du cholestérol marqué dans tous les tissus, à l'exception du système nerveux. L'activité (c'est-à-dire la teneur en isotope) est plus élevée dans le foie que dans les autres tissus. L'apparition de cholestérol marqué au ^{14}C dans le foie est décelée une heure plus tôt que dans le plasma. L'estérification du cholestérol a lieu après sa synthèse.

Les expériences de reproduction de la lipoïdose artérielle par l'administration de graisse, en particulier les données de Malmros, disent bien le rôle de la synthèse excessive du cholestérol dans la genèse de l'athérosclérose. Ainsi que nous l'avons dit, l'auteur administrait à des animaux certains acides gras saturés et obtenait le développement d'une hypercholestérolémie avec dépôt de cholestérol dans l'intima aortique. Dans ces recherches et d'autres analogues, il est démontré que la synthèse du cholestérol à partir d'autres lipides est cause de l'apparition de l'athérosclérose. On peut penser que, chez l'homme aussi, la consommation d'une grande quantité de graisse animale (nous avons parlé de son rôle au chapitre *Epidémiologie*) constitue un terrain favorable à la formation excessive de cholestérol dans l'organisme et contribue par là même au développement de la maladie.

La transformation du cholestérol en d'autres corps ou sa décomposition sont apparemment ralenties dans l'athérosclérose. Le ralentissement de l'oxydation des lipides en général en est une preuve indirecte. On peut en juger par exemple par le dosage des corps cétoniques du sang et de l'urine. D'après les données de Ponomaréva (1953), dans l'athérosclérose le taux des corps cétoniques sanguins est légèrement diminué. Sidelnikova (1956) de l'Institut de Thérapeutique a également établi que dans l'athérosclérose s'observe une formation moindre de l'acétone aussi bien préformée que provenant des acides acétoacétique et surtout β-hydroxybutyrique. Ces faits trahissent un ralentissement de l'oxydation des lipides dans l'athérosclérose. Il est possible qu'il en soit de même pour l'oxydation du cholestérol estérifié contenant des acides gras.

D'autres données également parlent du ralentissement de la dissociation des lipides dans l'athérosclérose ; elles sont obtenues au moyen du cholestérol marqué au ^{14}C. Il s'est avéré que chez les athéroscléreux, le cholestérol marqué circule beaucoup plus longtemps dans le sang que chez les bien portants (Chobanian, Burrows et Hollander, 1962). La dissociation ralentie des lipides dans l'athérosclérose est prouvée également en déterminant le pouvoir lipolytique du sérum, comme le montrent par exemple les travaux d'auteurs polonais (Szczeklik et d'autres, 1959). La fig. 45 indique les données obtenues en ce sens par Bavina et Lobova (1963). La diminution des propriétés lipolytiques du sang (et des tissus ?) dans l'athérosclérose se traduit également par la tendance du sérum à se troubler, à contenir en quantité accrue des chylomicrons, comme

le montre particulièrement certains travaux spéciaux (Moreton, 1950 ; Day, Wilkinson et Peters, 1958, et d'autres). Les sérums hypercholestérolémiques manifestent souvent un faible pouvoir lipolytique et sont très troubles. Il est vrai que dans l'athérosclérose, les sérums lipémiques ne sont obtenus ordinairement qu'après l'ingestion de graisse avec les aliments, les troubles spontanés (à jeun) sont rares.

Les relations entre la synthèse du cholestérol et celle des phospholipides doivent avoir une certaine importance. Leites avait, en

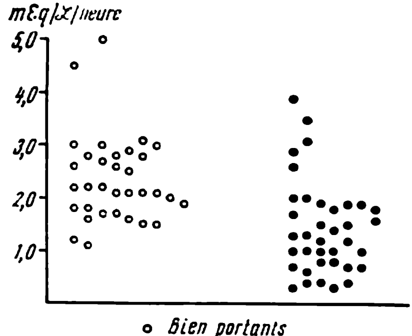


Fig. 45. Degré de lipolyse dans l'athérosclérose

son temps (1943-1946), signalé la possibilité de transformations métaboliques de ces substances. Dans l'athérosclérose il est possible que cette transformation soit ralentie, c'est pourquoi le sang reçoit relativement plus de cholestérol et moins de phospholipides.

Il convient ici de signaler une tendance à la diminution du métabolisme basal propre à l'athérosclérose et empirant à mesure que celle-ci évolue. Les données obtenues par notre collaboratrice Maslova (1960) sont consignées dans le *Tableau 8*. Sur ce fond général se développe aussi manifestement une tendance à une plus faible oxydation des lipides. Cela est confirmé pleinement par les données montrant l'action hypocholestérolémiante des substances stimulant les processus d'oxydation : inhalation d'oxygène, injection d'acide ascorbique, prise d'hormone thyroïdienne, comme nous l'exposerons en détail plus loin.

A en juger d'après la composition de la bile dans l'athérosclérose, l'élimination du cholestérol (et des autres lipides) n'est pas modifiée. Tout au moins, dans les recherches ordinaires, le taux du cholestérol dans les portions vésicale et hépatique du contenu duodénal ne diffère pas sensiblement de la normale chez les athéroscléreux. Sous l'influence de facteurs hypocholestérolémiants tels que l'administration d'acide ascorbique, le taux du cholestérol des selles augmente il est vrai (Tiapina, 1952), mais on ne sait clairement à quel point ces don-

Tableau 8

Variation du métabolisme basal et de la fonction thyroïdienne dans l'athérosclérose

Stade de la maladie	Métabolisme basal			Fonction du corps thyroïde d'après ^{131}I (après 2 heures)		
	normal	élevé	diminué	normale	élevée	diminuée
I	39		31	22	3	45
II			10			10
III	9		11	7	1	12

nées peuvent être utilisées pour démontrer que l'élimination du cholestérol de l'organisme est entravée.

De notre point de vue, les lipoprotéines n'ont pas d'importance propre dans la pathogénie de l'athérosclérose. Au reste, selon l'opinion exprimée, c'est au composant protidique des lipoprotéines précisément que revient dans l'athérosclérose le rôle essentiel dans la formation des altérations anatomopathologiques des parois vasculaires. D'après ce point de vue, partagé par certains auteurs européens et particulièrement allemands, le cholestérol est un corps inerte, son dépôt sur l'intima n'entraîne pas de réaction tissulaire, et c'est seulement pour autant qu'il pénètre dans l'intima en même temps que des particules protidiques qu'il peut provoquer une altération réactionnelle dans les tissus de la paroi vasculaire. Meyer et les auteurs allemands du même avis que lui et, en U.R.S.S., dans une certaine mesure Davydovski estiment que ce sont les lipoprotéines et non le cholestérol qui sont à la base des réactions mésenchymateuses constituant, selon eux, l'essence même du processus athéroscléreux ; c'est précisément le dépôt de différents protides, surtout à grosse dispersion (comme la globuline et le fibrinogène), qui sert de maillon biochimique fondamental à la maladie. Sans nier l'importance du composant protidique des lipoprotéines pour l'état histochimique de la paroi artérielle, nous devons tout de même reconnaître que ce composant est la forme que revêtent les particules de cholestérol entrant dans le courant sanguin. Ce processus (la formation des lipoprotéines) peut jouer un double rôle : de protection (la combinaison du cholestérol pur aux protides diminue la possibilité de son adsorption par les tissus) et purement de transport (les protides transportent avec eux sous forme de systèmes colloïdaux complexes de nombreux éléments constituants du plasma). Sans nier l'importance qu'au premier plan une combinaison du cholestérol aux protides peut avoir lieu (l'organisme lie en quelque sorte au moyen des protides le cholestérol en excès dans le sang, comme il le fait pour les autres subs-

tances chimiques circulant en quantité surabondante) ; nous estimons que le deuxième point de vue, qui du reste ne contredit pas le premier, peut être admis.

Rôle du foie et des glandes endocrines

De nombreuses données disent le rôle du *foie* dans la pathogénie des troubles du métabolisme lipidique dans l'athérosclérose.

C'est dans le foie que s'accomplissent les principaux processus du métabolisme des lipides. Ainsi, c'est là que la synthèse du cholestérol est le plus énergique, ce qui a été prouvé non seulement par les expériences déjà anciennes de Leites et de A. Miasnikov, mais encore par de plus récentes à l'acide acétique marqué (Gould, 1954). Tennent et d'autres auteurs (1957) ont également établi que le cholestérol synthétisé à partir d'acétate n'arrive dans le sang que lorsque le foie est intact ; lorsqu'il est « déconnecté », la synthèse du cholestérol à partir d'acétate marqué n'a plus lieu. C'est là plus tôt que dans les autres organes et tissus qu'est retenu le cholestérol, y compris le cholestérol marqué. Là aussi, comme nous venons de le dire, qu'est extrait le cholestérol (radioactif notamment) sous l'influence de l'hormone thyroïdienne laquelle possède la propriété nettement marquée de faire diminuer dans les mêmes conditions (athérosclérose cholestérolique) la teneur en cholestérol des parois vasculaires et du sang, après l'administration de celle-là. C'est précisément là, dans le foie, qu'ont lieu les transformations intermédiaires entre la graisse neutre, les acides gras, le cholestérol, les phospholipides et les acides biliaires.

Selon les observations de L. Miasnikov et Zaïtsev (1963), quand on administre du cholestérol radioactif à des lapins atteints d'athérosclérose alimentaire, au début des expériences une quantité importante de cholestérol marqué arrive au foie ; sous l'influence de l'acide ascorbique ou de l'extrait thyroïdien, la teneur du foie en cholestérol marqué augmente brusquement (fig. 46-48).

Récemment, Boyd (1962) a étudié l'action d'un œstrogène, l'hexœstrol, sur le métabolisme cholestérolique (des rats). Ce produit diminue la cholestérolémie par stimulation de l'activité du système réticulo-endothélial, grâce à quoi une importante partie du cholestérol parvient au foie.

Le lien étroit existant entre la synthèse du cholestérol et celle des acides biliaires autorise à se demander à quel point dans l'athérosclérose la transformation du cholestérol (tout au moins de son noyau principal, le cholestane) en acides biliaires est atténuée. Les auteurs américains (Kritchevsky et d'autres, 1960), qui ont étudié ce problème, estiment que dans l'athérosclérose la formation d'acides biliaires est diminuée ; la prise d'une grande quantité d'acides gras non saturés exerce une action hypocholestérolémiante par stimulation de la formation d'acides biliaires dans le foie ;

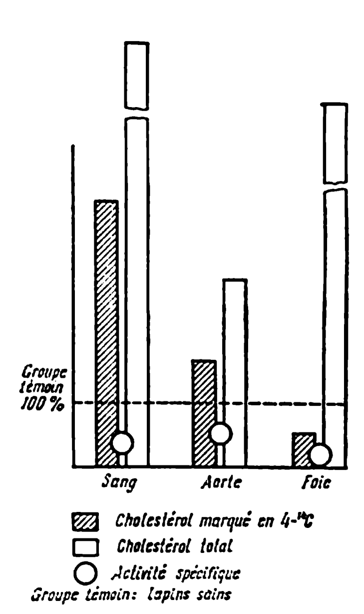


Fig. 46. Teneur du sang, de l'aorte et du foie en cholestérol marqué après son administration à des lapins atteints d'athérosclérose expérimentale

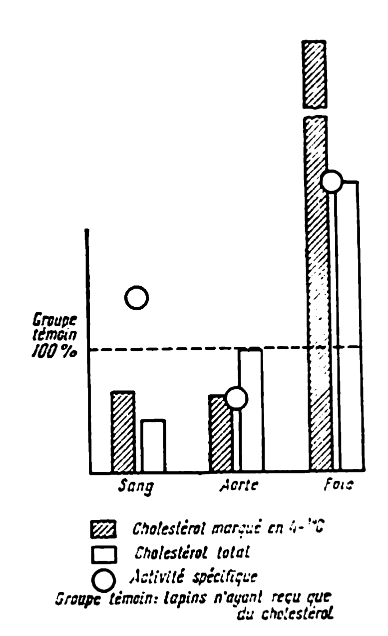


Fig. 47. *Ibid.* avec administration simultanée d'extrait thyroïdien

de la sorte, le rapport entre la formation d'acides biliaires et celle de cholestérol joue un rôle important dans la pathogénie de la maladie.

Il faut tenir compte aussi des perturbations des processus enzymatiques se rapportant à l'estérification du cholestérol (d'après les données de Thannhauser, le foie est le siège de la formation du cholestérol estérifié).

L'estérification du cholestérol se produit dans les zones centrales des lobules hépatiques (Leary, 1949). En outre, comme l'ont montré les travaux de Leites, dans le foie se produit une formation endogène de phosphatides (lécithine). Il faut croire que le foie est capable de capter à partir du sang de la veine porte des graisses : les acides gras, notamment non saturés (d'origine alimentaire) venant de l'intestin. Dans leurs travaux classiques, Lébédev (1885) et Rosenfeld (1892) ont démontré que le foie avait le pouvoir d'intercepter la graisse alimentaire ; la fixation des acides gras non saturés a été prouvée par Ioannovitch et Pick (1910). Il est possible que les lipases hépatiques prennent une part active aux processus du métabolisme intermédiaire des lipides dans le foie. On doit, dans une moindre mesure, tenir compte aussi de la participation du foie à la formation des com-

plexes lipoprotéiques. L'importance du foie et de tout l'appareil réticulo-endothélial dans la formation des fractions protéiques du sang est notoire. Il est tout naturel de supposer que cet organe qui participe à la synthèse des lipides et des globulines soit également en rapport étroit avec la synthèse des lipoprotéines.

Nous voyons ainsi que le foie tient un rôle de premier plan dans le métabolisme des lipides (cholestérol) en général et dans l'athérosclérose en particulier, aussi doit-il occuper dans la pathogénie de

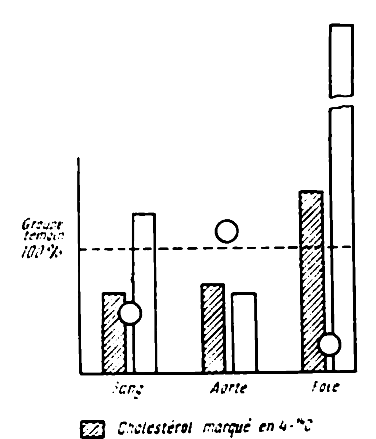
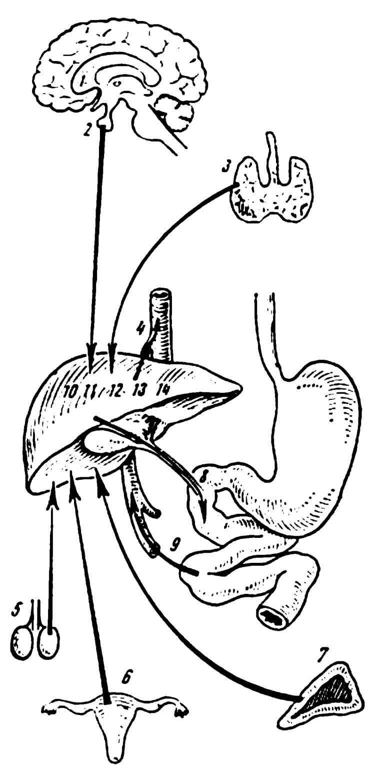


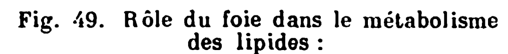
Fig. 48. *Ibid.* avec administration simultanée d'acide ascorbique

cette maladie une des positions centrales. La fig. 49 schématise les maillons possibles de cette fonction du foie.

Le rôle particulier du foie apparaît dans l'administration alimentaire de lipides (et de cholestérol) aussi bien dans les conditions de l'athérosclérose expérimentale que dans celles de l'athérosclérose humaine. La graisse animale absorbée avec les aliments et qui a une composition déterminée en acides gras saturés subit ses transformations dans le foie (dans une plus grande mesure que dans les poumons et certains autres organes) : elle peut passer plus loin sans être modifiée, se consumer en formant des corps cétoniques, être transformée dans le foie en cholestérol ou en phospholipides et donner aussi la matière nécessaire à la synthèse des acides biliaires (une partie en est transformée en glycogène). Les propriétés lipolytiques du foie et la synthèse du cholestérol dans cet organe déterminent le lien existant entre l'athérosclérose et la consommation exagérée de graisse alimentaire. Quant au cholestérol alimentaire, comme l'avait déjà montré Nedzvetski dès 1926 et A. Miasnikov et Ilinski (1926), après son absorption dans l'intestin, il parvient pour une part importante directe-

ment dans le foie par l'intermédiaire de la veine porte ; de la fonction du foie dépend son assimilation complète, sa transformation en d'autres substances énumérées plus haut ou son élimination avec la bile. Le résultat final, à savoir le taux de la cholestérolémie alimentaire, dépend des rapports entre les divers aspects de la fonction du foie dans le métabolisme cholestérolique. Le sort de la lipoïdose, si




Fig. 49. Rôle du foie dans le métabolisme des lipides :

1 — régulation nerveuse du foie dans le métabolisme lipidique ; *2* — stimulation de la synthèse et de la décomposition des lipides dans le foie sous l'influence des hormones hypophysaires ; *3* — stimulation de la désagrégation du cholestérol dans le foie par l'hormone thyroïdienne ; *4* — élimination des lipides dans le sang par le foie ; *5* — influence des hormones génitales mâles ; *6* — action inhibitrice des hormones ovariennes sur la formation de cholestérol dans le foie ; *7* — stimulation de la synthèse du cholestérol par les hormones surrénales ; *8* — rejet du cholestérol dans l'intestin avec la bile ; *9* — absorption de la graisse et du cholestérol dans l'intestin et leur dépôt dans le foie ; *10* — synthèse du cholestérol et de ses esters dans le foie ; *11* — transformation de certains lipides en d'autres dans le foie ; *12* — formation de β-lipoprotéines ; *13* — synthèse des acides biliaires dans le foie ; *14* — décomposition des lipides et formation des corps cétoniques

on parle du composant alimentaire de sa genèse, ressortit pour une bonne part au foie.

On peut exprimer en bref le rôle du foie en ce sens : il n'accomplit pas suffisamment sa fonction de transformation du cholestérol en d'autres composés et, en même temps, il produit celui-ci en excès.

Il est probable que le second aspect de cette fonction soit étroitement en relation avec le premier.

Ordinairement, on ne constate pas de troubles notables de l'état fonctionnel du foie dans d'autres domaines (c'est-à-dire de son rôle dans le métabolisme des pigments, des glucides, etc.). Il est vrai que lorsque l'hypercholestérolémie est très forte, en particulier dans l'athérosclérose, on observe une dégénérescence graisseuse anisotrope du foie ; il est rare que ces altérations aboutissent à une cirrhose.

Efimova (1959), collaboratrice de l'Institut de Thérapeutique, a étudié l'état morphologique du foie comparé aux altérations anatomopathologiques de l'aorte dans l'athérosclérose cholestérolique expérimentale. Conformément aux données de Khalatov et d'autres, elle a découvert un degré important d'infiltration lipidique des cellules hépatiques, surtout des éléments réticulo-endothéliaux du foie, avec développement ultérieur d'une fibrose. Les altérations hépatiques précédaient dans le temps celles de l'aorte et étaient même quantitativement plus prononcées que ces dernières. Après 100 jours de nourrissement au cholestérol, on administra à un lot de lapins de l'acide ascorbique ; sous son influence, les altérations du foie connurent une régression plus rapide que celles de l'aorte. Ces données indiquent que, tout au moins dans les conditions expérimentales, le foie est précocement atteint dans la « maladie du cholestérol ».

Dans l'expérience de Métélitsa (1964), collaborateur de l'Institut de Thérapeutique, l'atteinte du foie a été reproduite par le tétrachlorure de carbone et on a étudié l'influence de cette lésion sur l'athérosclérose cholestérolique alimentaire (fig. 50). Il a été établi

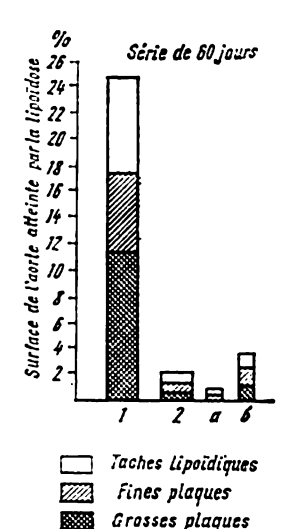


Fig. 50. Atténuation de la lipoïdose de l'aorte lors de la reproduction expérimentale d'une atteinte hépatique (données globales) :

1 — groupe de lapins nourris au cholestérol ; 2 — groupe de lapins ayant reçu du cholestérol et du tétrachlorure de carbone ; a — lapins anictériques du deuxième groupe ; b — lapins ictériques du deuxième groupe

qu'une atteinte du foie modérée (sans ictère) entraîne une forte diminution de l'intensité et de la rapidité de la lipoïdose de l'aorte ; lorsque le foie est fortement atteint (avec ictère), l'inhibition de la lipoïdose est également observée, bien que dans une moindre mesure que pour le premier groupe.

Certains autres organes, participant au métabolisme des lipides et par là même à la pathogénie de l'athérosclérose, remplissent de même leur rôle principalement par l'intermédiaire du foie.

Le rôle important des *glandes endocrines* dans le développement de l'athérosclérose et des troubles du métabolisme lipidique a été exposé dans le chapitre *Athérosclérose expérimentale.*

Plus haut, nous avons également parlé du rôle majeur de la thyroïde dans l'athérosclérose humaine : les états qui s'accompagnent d'hypothyroïdie favorisent sans aucun doute l'athérosclérose, alors que les états caractérisés par une hyperthyroïdie (maladie de Basedow par exemple) sont assez rarement accompagnés d'une athérosclérose franche. Il importe de signaler que, dans l'athérosclérose, tout au moins celle des coronaires, on observe une tendance à l'hypofonctionnement de la thyroïde, comme cela a été établi à l'Institut de Thérapeutique par la méthode à ^{131} I radioactif et confirmé par d'autres recherches. Dans l'athérosclérose expérimentale, comme nous l'avons indiqué, on note aussi ce phénomène dès les premières semaines d'administration de cholestérol. Par conséquent, l'activité de la thyroïde et le taux de la cholestérolémie sont souvent fonction inversement proportionnelle l'un de l'autre, ce qui a permis autrefois d'utiliser le dosage du cholestérol sanguin comme méthode clinique non spécifique d'appréciation de la fonction de la thyroïde (ce qui est évidemment superflu de nos jours). Les expériences bien connues de reproduction de l'athérosclérose chez des chiens par administration de doses élevées de cholestérol combiné au thiouracile, antithyroïdien, sont un témoignage éclatant du très grand rôle des facteurs hormonaux endogènes dans la pathogénie de l'athérosclérose. Comme nous l'avons déjà dit, l'inhibition fonctionnelle de la thyroïde accélère l'évolution de l'athérosclérose également chez les lapins. De l'avis général, l'hormone thyroïdienne agit sur le métabolisme lipidique par l'intermédiaire du foie. Chez les animaux partiellement ou totalement hépatectomisés l'hormone thyroïdienne n'a aucune influence sur le taux du cholestérol (Page). Il ressort des expériences de Rosenman, Friedman et Byers (1952) sur des rats que la thyroxine, abaissant le taux du cholestérol dans le sang, augmente simultanément le taux de celui-ci dans la bile, c'est-à-dire qu'elle stimule, sans doute, l'excrétion de cholestérol par le foie. Les auteurs estiment d'ailleurs que l'élimination plus grande du cholestérol avec la bile sous l'influence de la thyroxine provoquerait plutôt une formation accrue de cholestérol dans le foie, ce qui est probablement erroné, puisque dans les mêmes expériences on constatait une diminution de la concentration de cholestérol sanguin (on se demande ce qui peut bien l'expliquer ?).

L'influence des hormones génitales sur les lipides est de même probablement réalisée par l'intermédiaire du foie : ces dernières années, on a mis en évidence le rôle éminent joué par le foie dans leur métabolisme. L'importance de la cortisone dans le processus de la phosphorylation tant dans la paroi intestinale que dans le foie est notoire. Il se peut que l'intervention active des hormones surrénales dans le métabolisme lipidique ait pour conséquence ces écarts nota-

bles dans les rapports entre cholestérol et phospholipides que l'on observe dans l'athérosclérose. Ainsi, Oliver et Boyd (1956), étudiant l'action de la cortisone et de l'ACTH sur les lipides sanguins dans l'athérosclérose coronarienne, montrèrent que ces deux hormones provoquent non seulement une baisse de la cholestérolémie, mais aussi une augmentation relative du taux des phospholipides sanguins, c'est-à-dire la diminution de l'indice $\frac{\text{cholestérol}}{\text{phospholipides}}$ et l'augmentation de l'indice $\frac{\text{lipoprotéines } \alpha}{\text{lipoprotéines } \beta}$. Tonkonoguy (1958) a trouvé de même que l'administration de cortisone aux malades atteints de polyarthrite rhumatoïde abaisse le taux du cholestérol sanguin et augmente celui des phospholipides du sang.

Les hormones hypophysaires agissent également sur le métabolisme lipidique et par cela même peuvent avoir une importance dans la pathogénie de l'athérosclérose. On sait que l'hypophyse secrète des hormones lipotropes, régissant la formation et la dissociation des lipides (Anselmino et Hoffmann, 1931) ; le foie est le point d'application de leur action. Les maladies évoluant avec hyperpituitarisme favorisent l'athérosclérose dans une mesure beaucoup plus grande que celles s'accompagnant d'hypofonction hypophysaire (Raab).

Enfin, on peut indiquer que l'hormone lipocaïque sécrétée par le pancréas et favorisant la lipolyse dans les organes et les tissus a, probablement, aussi une certaine importance dans l'athérosclérose (on connaît bien en effet la tendance des diabétiques à l'athérosclérose) ; elle exerce, sans doute, également son action en passant directement dans le foie par le réseau veineux.

Ainsi, de nombreux faits indiquent que le foie est au centre du métabolisme lipidique et son rôle dans la pathogénie de l'athérosclérose doit être reconnu comme essentiel, si ce n'est dominant. Toutefois, on n'a pas, jusqu'à présent, déterminé quel est l'agent actif fondamental de ces transformations (un ferment favorisant la synthèse du cholestérol ou inhibant son passage en d'autres composés lipidiques).

Rôle des troubles de la régulation nerveuse

On peut apporter les arguments suivants en faveur de l'importance des troubles nerveux dans la genèse de l'athérosclérose.

A. Depuis longtemps déjà, l'expérience clinique incite à considérer l'athérosclérose, du moins dans deux de ses formes les plus importantes (coronarienne et cérébrale), comme le résultat de la surtension nerveuse propre à l'homme moderne, à certains groupes déterminés de la société surtout.

B. Il existe des corrélations statistiques certaines entre la fréquence de l'athérosclérose et la composante nerveuse de l'activité

professionnelle, ainsi que le degré de tension nerveuse de la vie dans les différents pays du monde.

C. L'évolution des formes actives de l'athérosclérose (surtout coronarienne et cérébrale) sous l'aspect d'« attaques » ou de « crises » (angine de poitrine, infarctus du myocarde, ictus apoplectiques) est en liaison évidente avec les troubles nerveux. Nous partons en ceci du fait que ces manifestations ne représentent pas des « complications » de l'athérosclérose (c'est-à-dire des états provoqués par d'autres causes que l'athérosclérose), mais qu'à leur base résident des processus pathologiques qui constituent sous une forme aiguë l'essence de la maladie même.

En complément, on peut apporter encore toute une série de données concernant les influences nerveuses sur le métabolisme lipidique.

D. Le taux du cholestérol sanguin peut varier fortement sous l'action de facteurs nerveux, ces variations peuvent être reproduites expérimentalement. Elles surviennent chez l'homme également sous l'effet d'excitations psycho-émotionnelles.

E. On peut démontrer concrètement l'influence de l'état du système nerveux sur le taux de la cholestérolémie, tant de façon expérimentale que clinique au moyen d'agents pharmacologiques : ceux qui stimulent l'excitabilité du système nerveux central augmentent la cholestérolémie, ceux qui en diminuent l'excitabilité abaissent la cholestérolémie.

F. On peut montrer expérimentalement une augmentation brusque de l'athérosclérose (lipoïdose) par excitation du système nerveux et son inhibition sous l'influence de l'apaisement de celui-ci.

G. L'excitation de certaines zones cérébrales entraîne l'hypercholestérolémie ; la possibilité du développement d'une lipoïdose des artères sous cette action (sans administration alimentaire de cholestérol) n'a pas été étudiée jusqu'à présent, et des travaux spéciaux devront être réalisés en ce sens.

Tout naturellement se pose la question d'une localisation cérébrale des appareils ayant un rapport possible avec la régulation du métabolisme cholestérolique. Une question reste encore ouverte, celle de savoir s'il existe des « centres » déterminés du métabolisme cholestérolique (analogues aux « centres » du métabolisme glucidique ou hydrominéral) et quelle est leur localisation, ou si un appareil cellulaire quelconque du tissu cérébral prend part à la formation du cholestérol.

L'hypothèse de Khalatov et de Gorizontov sur le rôle de la névroglie cérébrale dans la production du cholestérol vise, comme nous l'avons dit, à élucider cette question d'un tout autre point de vue en ce qui concerne l'importance du cerveau en tant qu'organe de formation ou de stockage du cholestérol à partir duquel ce dernier est déversé dans le sang. Certes, cette hypothèse présente un intérêt certain étant donné qu'elle peut servir à déchiffrer la pathogénie

neurométabolique de l'athérosclérose. On peut en effet concevoir que les surtensions nerveuses, d'après nous, à la base de la maladie, provoquent une réaction singulière du tissu cérébral (de la névroglie?) qui a pour résultat la formation accrue de cholestérol et d'autres lipides (surtout cérébrosides, sphingomyéline et autres). Ils sont rejetés dans le sang et provoquent périodiquement une hyperlipémie (hypercholestérolémie) et le dépôt local de lipides sanguins en excès dans les parois vasculaires, c'est-à-dire une lipoïdose. Par conséquent, cette hypothèse pourrait de façon fort concrète relier l'état du système nerveux à la genèse de l'hypercholestérolémie et de l'athérosclérose.

Cette explication possible présente cependant des côtés vulnérables. Premièrement, on ne sait pas si c'est vraiment la névroglie qui réagit activement au cours des tensions nerveuses ; on pourrait plutôt imaginer dans de telles conditions une dépense accrue d'énergie nerveuse des éléments cellulaires de l'écorce cérébrale et des formations sous-corticales avec libération d'une partie des lipides qui pourraient ensuite passer du cerveau dans le sang, entraînant à la suite de répétitions semblables, fréquentes et fortes, la lipoïdose des parois artérielles. Une telle explication conviendrait davantage à la clinique (étant donné qu'en ce qui concerne l'étiologie de l'athérosclérose, il n'existe aucune donnée sur le rôle des encéphalites et autres atteintes organiques inflammatoires, destructives du cerveau). Deuxièmement, l'hypercholestérolémie dans les expériences de Khalatov et coll. peut être interprétée comme la réaction d'autres organes et tissus, prenant part au métabolisme cholestérolique. Le cholestérol est souvent mobilisé dans différentes lésions tissulaires locales comme substance jouant un certain rôle dans le processus de réparation cellulaire, d'autant plus que cette réaction « protectrice », « réparatrice » pouvait être exprimée lors de lésion du tissu cérébral. La névroglie, comme les autres tissus riches en macrophages, pouvait manifester son activité par la « capture » de particules de cholestérol parvenant au cerveau et la restitution ultérieure de celles-ci au sang, c'est-à-dire que l'afflux de cholestérol au cerveau et son reflux peuvent seulement être intensifiés.

Quoi qu'il en soit, les expériences de Khalatov et coll. donnent un exemple concret d'interprétation neurométabolique de la pathogénie de l'athérosclérose. A notre avis, le lien entre la tension nerveuse et l'hypercholestérolémie (et la lipoïdose artérielle) consiste en autre chose. Nous nous rendons compte que lors d'une surtension nerveuse, il se produit une dépense accrue en éléments biochimiques les plus importants pour l'activité du cerveau : lipides et, entre autres, cholestérol. Il est notoire que la teneur du tissu cérébral en cholestérol et autres lipides est élevée. Il se peut qu'une partie d'entre eux parvienne effectivement au liquide céphalo-rachidien et au sang, comme l'ont montré les collaborateurs de Khalatov. Mais une activité nerveuse accrue (et la dépense de lipides qui s'y rattache) amène, comme nous

le supposons, une violente réaction-réponse : la mobilisation du cholestérol à partir des autres stocks tissulaires, ainsi que l'intensification de sa synthèse dans l'organisme, ce qui détermine des augmentations périodiques du taux du cholestérol et d'autres lipides sanguins sous l'influence du stress nerveux.

Ainsi, dans les tensions nerveuses, l'hypercholestérolémie est par sa nature première un processus protecteur réactionnel, orienté vers la compensation des ressources lipidiques du tissu cérébral. Le cholestérol et, probablement, d'autres lipides sont mobilisés pour intensifier la nutrition du cerveau (pour restaurer ses membranes cellulaires, rétablir la composition des mitochondries et des noyaux). Mais lorsque les stress nerveux se font violents et fréquemment répétés, cet acte primitivement physiologique (« mesure de protection » selon Pavlov) dépasse la limite quantitative et devient qualitativement un phénomène pathologique. Tout naturellement, une analogie s'impose avec ce que nous rencontrons dans la maladie hypertensive : les premiers temps, les surtensions nerveuses provoquent chez les futurs malades seulement des réactions hypertensives (ayant pour sens manifeste un renforcement de l'irrigation sanguine et de la nutrition du cerveau alors en état de tension fonctionnelle) mais, par la suite, ces « hyperréactions », apparaissant de plus en plus fréquentes et fortes, dépassent la limite de la « mesure physiologique » pour devenir un processus pathologique, l'hypertension en tant que maladie. Il se crée peu à peu des réactions nerveuses successives inadéquates de régulation du métabolisme lipidique qui ont pour résultat de perturber son cours normal. De ce point de vue, on a affaire non à la « surtension » ou au fonctionnement faussé d'un centre du « cholestérol » déterminé, mais à la genèse de troubles neuroviscéraux.

On ne saurait toutefois exclure l'existence d'un appareil nerveux central régissant le métabolisme cholestérolique, comme il existe un appareil vaso-moteur, régulateur du tonus vasculaire. Où se trouve ce (ou ces) centre(s), dans quelles régions du système nerveux, on l'ignore encore ; il est possible que les formations nerveuses qui règlent le métabolisme lipidique et le tonus vasculaire se trouvent dans des rapports topographiquement et fonctionnellement étroits.

Importance des altérations de la paroi artérielle

Il faut signaler avant tout le rôle des conditions hémodynamiques. Il ne fait aucun doute que le développement de l'athérosclérose de l'appareil vasculaire est directement sous l'influence du flux sanguin, de la pression sanguine aussi bien générale que locale. La lipoïdose et les plaques athéroscléreuses se forment précisément aux endroits du lit vasculaire les plus exposés à l'action physique

de la circulation (l'importance de l'hypertension artérielle sera examinée spécialement plus loin).

Déjà il découle de ce que nous venons de dire que le rôle de la paroi artérielle dans la genèse de l'athérosclérose doit être reconnu comme fort important. En outre, c'est sous ce rapport que se manifeste l'influence pathogénique des troubles nerveux de l'athérosclérose, car les conditions hémodynamiques (l'élévation de la tension artérielle surtout) sont ordinairement sous l'étroite dépendance de l'appareil nerveux. La tonicité ou spasmodicité des parois artérielles est d'une grande importance. D'une part, cet état crée un certain degré de sténose temporaire à tel ou tel niveau du système artériel, ce qui entraîne un renforcement local de l'infiltration lipidique de l'intima. D'autre part, l'ischémie de la paroi vasculaire qui survient alors, particulièrement dans les portions distales du lieu de ces spasmes, peut dérégler le métabolisme de ses éléments tissulaires et créer ainsi les conditions de troubles trophiques. C'est surtout la perméabilité vasculaire qui est altérée en de tels cas, et nous avons vu que cela contribue dans une grande mesure au développement de l'athérosclérose (tout au moins si on en juge d'après les données expérimentales). Les variations physico-chimiques à la base des troubles de la perméabilité vasculaire consistent en une lésion de la substance fondamentale, en un dérèglement du taux des mucopolysaccharides acides.

Certains auteurs (Hueper, 1956 ; Bredt, 1958 ; Lindner, 1959, et d'autres) accordent une importance primordiale à ces altérations purement chimiques (surtout à celles de la substance fondamentale). Comme nous l'avons signalé déjà en nous référant au travail de Soloviov (1924), avec l'âge, le taux de la substance fondamentale chromotrope de la paroi artérielle augmente, signe précoce d'athérosclérose ; par la suite, l'intima s'épaissit et seulement plus tard intervient sa dégénérescence graisseuse, puis sa calcinose. Les idées concrètes que les auteurs se font des causes de ces altérations précoces de la paroi artérielle leur servent en même temps d'hypothèses pour expliquer la pathogénie de l'athérosclérose. Il en existe quatre.

1. Selon l'une d'elles, l'athérosclérose se développe suivant le type de l'inflammation séreuse : la perméabilité de l'intima s'altère et dans la couche sous-endothéliale pénètre le liquide séreux provenant du lit vasculaire et, avec lui, les protides sanguins ; la membrane élastique interne est repoussée, ses couches et certaines de ses fibres sont détachées, rompues ; des hémorragies microscopiques peuvent se produire ; la destruction de l'intima s'achève par la formation de tissu fibreux en foyers sous forme d'épaississements ou de plaques ; là, ainsi qu'en d'autres endroits de l'intima, viennent s'accumuler les lipides.

2. Selon une autre hypothèse, la lésion primaire est un trouble de la composition des collagènes de la paroi vasculaire. Ceux-ci subissent une dégénérescence fibreuse, une fibrolyse, des altérations

histochimiques sous forme d'une coloration particulière des éléments mésenchymateux ainsi que d'accumulation dans l'intima de mucopolysaccharides, hyaluronidase, acide sialique, ce qui, on le sait, caractérise les collagénoses. Les tenants de cette théorie estiment que la lipoïdose est seulement un phénomène secondaire non obligatoire, intermédiaire.

3. La troisième hypothèse proposée par Balo envisage le processus athéroscléreux comme débutant par un déséquilibre acidobasique ayant pour résultat la désagrégation des éléments élastiques de l'intima (en partie sous l'influence de l'élastase), les autres processus pathologiques, entre autres la lipoïdose, étant d'un caractère secondaire et accessoire.

4. Enfin, la quatrième hypothèse, très populaire en Angleterre (Duguid, 1949), considère, nous l'avons dit, que les altérations de la paroi artérielle dépendent en premier lieu des troubles circulatoires qui y surviennent sous forme de thromboses et d'hémorragies intramurales, avec dégénérescence graisseuse et lipoïdique consécutive des endroits lésés.

Toutes ces vues qui mettent en avant des altérations primaires des parois vasculaires comme cause pathogénique de l'athérosclérose, ne peuvent jusqu'à présent être reconnues comme suffisamment convaincantes. En effet, elles ne tiennent pas compte non seulement des données épidémiologiques et biochimiques générales se rapportant à l'athérosclérose mais encore des observations morphologiques, lesquelles montrent nettement que la lipoïdose (sous forme de taches) commence à se développer dès le jeune âge pour former ensuite des plaques et autres anomalies du tissu fibreux de l'intima. De plus, ces théories n'expliquent pas les causes possibles d'altérations de l'intima qu'elles considèrent comme base de la maladie. Quels sont donc, dans l'athérosclérose, les facteurs qui amènent la formation d'un œdème séreux dans les parois vasculaires, la fibrolyse de la substance interstitielle, la lésion des fibres élastiques, les thromboses et hémorragies, cela reste obscur. Sauf quelques références amorphes sur l'involution (due à l'âge), l'« usure », les facteurs hérédo-constitutionnels, le déséquilibre acido-basique, l'accumulation progressive d'actions toxiques, les troubles de l'équilibre colloïdal dans le sang ou la paroi vasculaire, nous n'obtenons pas d'explications déterminées des causes de ces altérations.

Toutefois, ce que nous venons de dire n'est pas pour diminuer l'importance de l'état de la paroi artérielle dans la genèse de l'athérosclérose. Sans conteste, la paroi artérielle n'est pas l'objet passif du dépôt de cholestérol. La lipoïdose artérielle ne survient pas sans participation active des artères mêmes ; leur état détermine la marche de l'infiltration graisseuse, le sort des lipides. Sous ce rapport, il faut distinguer au moins deux conditions : l'une, c'est la structure de la paroi artérielle, la seconde, son métabolisme. Les particularités de la structure de l'intima, locales, individuelles et dues

à l'âge, celles de sa membrane élastique surtout, déterminent pour une part importante le rythme et l'intensité de l'infiltration graisseuse ; ceci concerne également le rôle des troubles de la perméabilité de la paroi vasculaire. Les processus métaboliques locaux et, en particulier, l'aptitude de l'intima non seulement à absorber mais aussi à dissocier et détruire les lipides qui lui parviennent (et, entre autres, le cholestérol) ont probablement encore plus d'importance. On commence seulement à étudier ces propriétés de l'intima artérielle. C'est chose connue actuellement que la paroi artérielle est riche en enzymes, lipases et estérases entre autres. Certains aminoacides complexes participent, on le sait, au catabolisme des lipides (la choline par exemple). Il serait instructif d'étudier la composition du système artériel en enzymes et en acides aminés tout au début de la maladie, ce qui jusqu'à présent n'a pas été fait de façon satisfaisante, bien que les données de Lansing (1951) et Noble (1957) exposées plus haut soient déjà très prometteuses.

Très significatives, sous ce rapport, sont les données obtenues par les auteurs tchèques Zemplenyi et coll. (1961) qui ont étudié l'activité lipolytique de l'aorte d'animaux divers. Ils ont établi qu'avec l'âge, le pouvoir lipolytique de l'aorte diminue. Ces mêmes auteurs ont observé une différence notable entre les niveaux de pouvoir lipolytique de deux espèces d'animaux, les rats et les lapins. Chez les rats, il est extrêmement difficile de réaliser la lipoïdose par le procédé alimentaire, le pouvoir lipolytique de l'aorte est très élevé ; pour les lapins, chez lesquels il est facile de reproduire l'athérosclérose par le procédé alimentaire, l'activité lipolytique de l'aorte s'est avérée très basse. Les auteurs ont étudié aussi d'autres enzymes : l'estérase non spécifique, la phosphatase acide, etc. La teneur en estérase de l'aorte des rats a été trouvée plus élevée que celle de l'aorte des lapins vulnérables, eux, à l'athérosclérose ; les auteurs ont montré également que les foyers athéromateux renferment des enzymes ayant perdu leur activité métabolique.

Peut-on expliquer dans l'athérosclérose les altérations susmentionnées de la substance fondamentale des artères du point de vue de la théorie cholestérolique ? C'est par l'affirmative qu'il faut répondre à cette question. Même Hauss et coll. (1961), appartenant à l'école allemande qui conteste le rôle pathogénique de l'infiltration cholestérolique dans l'athérosclérose, se servant dans leurs expériences d'animaux soumis à un régime alimentaire athérogène, ont obtenu par le soufre marqué des données indiquant une augmentation de la substance fondamentale de l'aorte bien avant qu'on eût pu noter les signes d'un dépôt de lipides. Or, les expériences étaient faites avec une diète athérogène. C'est certainement celle-ci, et non pas un autre facteur quelconque, qui a été la cause d'une altération de la composition de la substance fondamentale de l'intima avant le développement d'une lipoïdose.

Les mêmes considérations doivent être faites au sujet du travail de Gerö et coll. (1962). Ils ont étudié par le sulfate marqué (^{35}S) l'état des mucopolysaccharides dans la paroi vasculaire et constaté une fixation accrue du sulfate par les mucopolysaccharides (c'est-à-dire une quantité de mucopolysaccharides augmentée) dans l'aorte des lapins et des oiseaux bien avant l'apparition de lipides dans l'intima. Or, les animaux recevaient du cholestérol et c'est justement par ce procédé que les auteurs reproduisirent l'athérosclérose. On peut affirmer seulement que le régime cholestérolique athérogène nécessaire à la reproduction de l'athérosclérose chez ces animaux n'entraîne pas d'emblée l'apparition de taches lipoïdiques ou de plaques athéroscléreuses et que des altérations surviennent d'abord dans la substance fondamentale de l'intima.

Par microscopie électronique, les collaborateurs de l'Institut de Thérapeutique ont montré clairement que le cholestérol, dès les premiers jours qu'il pénètre dans l'épaisseur de l'intima, n'y forme pas d'amas, mais, déjà à cette période précoce, des altérations réactionnelles prononcées apparaissent dans la substance fondamentale et dans les éléments fibreux de l'intima, entre autres dans la membrane élastique interne.

Toutes ces données montrent que la paroi artérielle réagit de bonne heure à l'augmentation des lipides sanguins, en particulier du cholestérol. Déjà, les premières « portions » de cholestérol, pénétrant dans le vaisseau à partir de sa lumière et retenues quelque temps par les cellules endothéliales (qui se transforment alors en cellules « spumeuses »), provoquent des altérations réactionnelles que nombre d'auteurs rapprochent volontiers de l'« œdème séreux », des « collagénoses », etc. Il est probable que, par leur début, ces altérations réactionnelles ne signifient pas encore à proprement parler une lésion de la paroi vasculaire, mais la chose se produit sans aucun doute par la suite et fréquemment dès avant l'accumulation marquée de lipides sous forme de taches donc, *a fortiori*, avant la formation de plaques conjonctives. *Ces altérations réactionnelles précoces ne sont pas encore l'athérosclérose, ce n'est que le stade prélipidique, temporaire et réversible du processus.*

Est-ce que le cholestérol est précisément nécessaire pour la mise en route de cette réaction ? Son rôle dans cette période n'apparaît pas strictement spécifique. A l'occasion, il est opportun de s'arrêter à la théorie dite anoxémique de l'athérosclérose proposée par Hueper (1944-1945). Selon son schéma, le processus athéroscléreux commence par une perturbation de la composition colloïdale du plasma, en raison de quoi il se produit un dépôt de particules colloïdales, surtout de cholestérol sous forme de « pellicules » à la surface de l'intima. Cette couche perturbe les échanges gazeux entre le sang et la paroi vasculaire avec, pour résultat, un changement de la structure du recouvrement endothélial et l'augmentation de sa perméabilité. Le facteur principal dans la pathogénie de l'athérosclérose

est, selon cette théorie, l'instabilité de la solution colloïdale de cholestérol plasmatique (par suite d'hypercholestérolémie ou de variations de dimensions des particules protéiques). Le processus n'est pas spécifiquement lié au cholestérol puisqu'on peut le reproduire par injection d'autres colloïdes macromoléculaires tels que la pectine, la gomme arabique, la méthylcellulose. Dans ces dernières expériences se forment dans les artères des chiens des foyers d'apparence athéromateuse, renfermant le colloïde employé et non du cholestérol. Dans ces données, à ce qu'il me semble, on souligne avec raison le rôle des altérations des propriétés colloïdales du sang dans la pathogenèse de l'athérosclérose. Or, dans les conditions cliniques réelles, le déséquilibre durable des colloïdes du plasma résulte justement de l'accumulation dans celui-ci de lipides (cholestérol) et de lipoprotéines (β-lipoprotéines) ; ainsi une forme particulière de la dyscolloïdose (lipoprotéique) du sang est le facteur essentiel des lésions de l'intima. Il m'apparaît que les altérations initiales de la substance fondamentale et peut-être des cellules endothéliales et de la membrane élastique dont nous avons parlé plus haut, et qui ne sont pas caractéristiques de l'athérosclérose, constituent seulement la condition de son développement. Elles sont à mettre en parallèle avec les réactions non spécifiques précoces qui apparaissent tout au début de n'importe quel processus infectieux ne donnant de tableau morphologique prononcé que plus tard. Ainsi, dans l'athérosclérose également, les altérations anatomopathologiques spécifiques se forment dans la paroi artérielle progressivement, à la suite d'une période de réactions non spécifiques précoces. En ce qui concerne la notion de « pellicule » gênant la « respiration » de l'intima, cette partie de la théorie de Hueper semble quelque peu artificielle, étant donné que c'est seulement plus tard que se forment dans l'athérosclérose des couches prononcées (de composition lipidique ou mixte) à la surface de l'intima et encore ne constituent-elles pas la cause mais la conséquence du processus athéroscléreux.

Quand on examine le rôle des altérations de la paroi vasculaire dans la genèse de l'athérosclérose (sa perméabilité, son métabolisme), il ne faut pas oublier un facteur dont l'importance n'a pas été jusqu'à présent analysée suffisamment, ce sont les troubles éventuels de son irrigation sanguine par les *vasa vasorum*. C'est seulement dans les travaux de Duguid que l'on trouve références du rôle probable de ces dérèglements dans la pathogénie des microhémorragies et des thrombus intramuraux. Il est parfaitement admissible qu'une irrigation déficiente des parois artérielles par les *vasa vasorum* puisse jouer un rôle d'importance et provoquer un certain degré d'ischémie et des troubles trophiques, tout au moins des couches profondes de l'intima (membrane élastique). C'est sur ce terrain notamment que peut se développer la dystrophie de la paroi artérielle, la modification des enzymes et acides aminés qui la composent et l'affaiblissement résultant de son aptitude à dis-

socier les lipides. Il est fort probable, tout au moins en ce qui concerne les artères de gros calibre, que ce soit précisément ce mécanisme qui détermine l'importance des altérations de la paroi artérielle favorisant sa lipoïdose. Malheureusement, on ne dispose pas encore de faits dans ce sens et on doit se contenter de conjectures. Naturellement, l'hypothèse que les troubles de la vascularisation de la paroi artérielle par les *vasa vasorum* peuvent être de caractère neurogène et spasmodique vient à l'esprit. Le facteur nerveux dans la pathogénie de l'athérosclérose recevrait ainsi une illustration nouvelle, supplémentaire ; elle concorderait au plus haut point avec les relations réciproques étroites qui existent entre l'athérosclérose et la maladie hypertensive.

Donc, l'examen des principaux facteurs de la pathogénie de l'athérosclérose confirme la conception de Anitchkov sur l'importance du cholestérol et permet en même temps de lui accorder une interprétation plus large et de proposer sur sa base un schéma répondant mieux aux données nouvelles obtenues par l'étude de ce problème crucial.

Premièrement, une attention y est accordée au facteur neurogène, facteur auquel on ne prêtait pas d'importance jusque-là.

Deuxièmement, le rôle du cholestérol n'y est pas réduit à la seule source exogène, alimentaire, et l'importance de l'assimilation des lipides et des processus endogènes de leur métabolisme y est soulignée.

Troisièmement, une importance essentielle y est attribuée à l'état de la paroi vasculaire, aux troubles de sa structure et de son métabolisme et y est mis en relief le caractère réactionnel de ses altérations les plus précoces, antérieures à la lipoïdose.

Page (1954) a formulé une théorie de l'athérosclérose reposant sur la filtration. Cette théorie part de la notion que, dans les conditions habituelles, il se produit une filtration des lipoprotéines à travers la membrane interne de la paroi artérielle. Normalement, celles-ci passent toutes dans les couches profondes de la paroi vasculaire sans s'attarder dans l'intima et sont entraînées par la lymphe. Dans l'athérosclérose, ce processus est perturbé : les lipoprotéines sont arrêtées dans l'intima, puis détruites, libérant les lipides, le cholestérol surtout, qui s'y accumulent. Le processus de filtration est déréglé par suite de deux causes : premièrement, en raison de modifications de la composition sanguine sous forme d'hypercholestérolémie et d'augmentation du taux des complexes lipidoprotidiques géants, β-lipoprotéines ou lipoprotéines du groupe Sf 10-20 (dans ces conditions, la filtration à travers l'intima ne se produit pas avec l'ampleur nécessaire) ; deuxièmement en raison d'altérations de la paroi artérielle sous forme de troubles primitifs de la perméabilité, d'épaississements de l'intima, etc.

* * *

La fig. 51 donne notre schéma de la pathogénie de l'athérosclérose. De ce qui vient d'être dit voici la conclusion générale que l'on peut tirer :

1. A la base du développement de l'athérosclérose résident des troubles du métabolisme lipidique, ainsi que probablement, des troubles vaso-moteurs favorisant la lipoïdose artérielle (par altération de la perméabilité vasculaire, variation de la pression sanguine, spasme vasculaire, etc.).

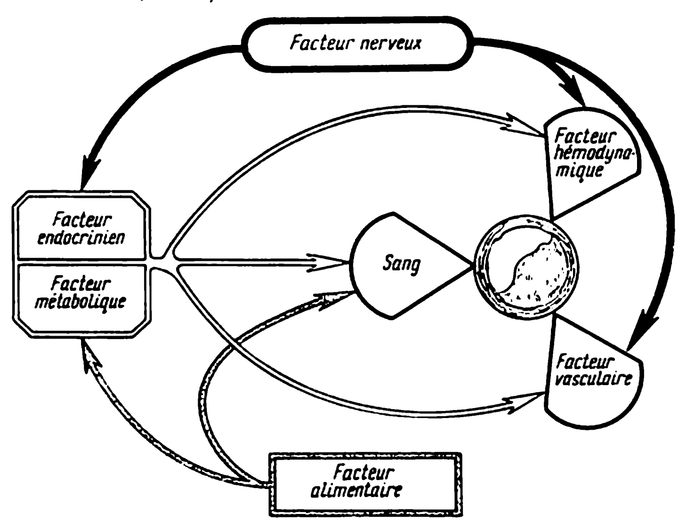


Fig. 51. Schéma de la pathogénie de l'athérosclérose

2. L'hypercholestérolémie survenant dans l'athérosclérose et qui a, par son origine, un caractère réactionnel, devient progressivement par la suite un maillon de la pathogénie de la maladie important bien que non obligatoire (puisque le cholestérol peut pénétrer dans l'intima quand son taux sanguin est normal).

3. Dans l'athérosclérose, on doit supposer une augmentation de la synthèse du cholestérol (entre autres, de celui provenant des graisses alimentaires d'origine animale), ainsi qu'un affaiblissement de sa transformation métabolique en d'autres substances.

4. Certaines glandes endocrines agissent par l'intermédiaire du foie sur le métabolisme des lipides et du cholestérol dont il est le centre ; parmi elles la thyroïde a un rôle particulièrement important. C'est dans le foie qu'avec participation des hormones se produisent les transformations métaboliques des lipides alimentaires.

5. L'état de la paroi artérielle joue un rôle de premier plan dans la pathogénie de l'athérosclérose. Les altérations primitives qui

s'y produisent sont d'un caractère non spécifique (elles concernent le substratum protéique) et c'est seulement à mesure que se développe la maladie qu'apparaissent des lésions spécifiquement athéroscléreuses.

Pathogénie des troubles coronariens dans l'athérosclérose

Nous allons examiner maintenant sur l'exemple de l'athérosclérose des coronaires les mécanismes qui causent les états pathologiques sur un terrain d'altérations athéroscléreuses des organes correspondants et de l'organisme dans son ensemble. La pratique clinique et expérimentale montre que l'athérosclérose est cause de préjudice non seulement en raison du rétrécissement mécanique des vaisseaux, mais aussi d'autres troubles concomitants qui constituent un composant au plus haut point caractéristique et important de la maladie.

L'athérosclérose coronarienne est prise pour exemple parce que cette forme est relativement mieux étudiée, sans parler de son importance pratique qui dépasse de beaucoup celle des atteintes de nombreux autres vaisseaux.

Certes, par lui-même, le rétrécissement athéroscléreux des coronaires peut provoquer l'ischémie de la région correspondante du myocarde. Le développement de l'ischémie et son degré dépendent des facteurs suivants : 1) du degré de rétrécissement : en cas de rétrécissement complet, l'ischémie est plus accentuée, pour un rétrécissement partiel, elle l'est moins ou est absente ; 2) du siège du rétrécissement : lorsque c'est une coronaire de plus gros calibre qui est atteinte, l'ischémie englobe une zone plus vaste et son degré est plus élevé et, naturellement, cette zone et ce degré sont réduits quand le rétrécissement touche un petit rameau ; 3) de la région où l'ischémie se produit : dans les zones myocardiques bien vascularisées, il y a moins de risques d'apparition d'ischémie que dans les zones du myocarde hypovascularisées ; 4) de la charge fonctionnelle supportée par le myocarde ou ses parties : plus cette charge est forte, plus l'ischémie au moins relative est prononcée pour un même degré de rétrécissement athéroscléreux ; 5) du niveau général du métabolisme, surtout de celui de l'oxygène lié dans l'organisme aux états physiologiques et pathologiques : un même rétrécissement athéroscléreux entraînant un degré différent de lésion myocardique suivant l'état de l'apport et des échanges de l'oxygène dans le myocarde.

On connaît bien cliniquement l'importance des altérations physiologiques et pathologiques générales du métabolisme, de l'oxygène surtout, dans le développement d'une atteinte myocardique athéroscléreuse. Ainsi s'expliquent, pour un même degré de rétrécissement athéroscléreux des coronaires, la survenue d'une insuf-

fisance coronarienne aiguë (angine de poitrine, infarctus du myocarde) résultant d'un effort physique violent ou d'un refroidissement, la tendance accrue à de tels troubles dans l'anémie, l'hypo et l'hyperthyroïdie, le diabète, etc.

Rôle des collatérales

On sait que le système vasculaire du cœur peut être plus ou moins développé, en rapport direct avec l'entraînement physique. Lors d'une grande activité musculaire les anastomoses entre les coronaires et leurs branches sont plus nombreuses. Actuellement, après les travaux de Spaltegoltz, leur présence dans le cœur a été démontrée en particulier par Ariev et coll. (1935), Ognev et coll. (1954) et d'autres encore. On sait que le degré d'anastomose des vaisseaux dans les différentes parties du cœur n'est pas le même (Prinzmetal, Doroféeva, 1953). Très importantes sont les données sur l'intensification du développement des collatérales du système coronarien du cœur dans les sténoses athéroscléreuses. Ainsi, Kikaïon (1956) a établi que dans l'athérosclérose coronarienne les anastomoses se développent fortement et se constituent même entre les grosses branches, ce qui a sans doute un caractère compensateur. Selon les données de Dogliotti et Confossi (1955), les anastomoses intercoronariennes se rencontrent chez les personnes âgées, même si elles ne souffrent pas d'athérosclérose ; chez les athéroscléreux de plus de 50 ans, il se forme de larges anastomoses entre les coronaires et un réseau assez abondant d'anastomoses dans leurs ramifications périphériques.

Les investigations artériographiques du système coronarien dans l'athérosclérose coronarienne (Fulton, 1956) présentent également de l'intérêt. L'auteur décrit dans une atteinte athéroscléreuse accusée de toutes les grosses branches des coronaires un réseau dense d'anastomoses ; « au lieu d'un arbre (comme dans la norme) on observait un réseau ». Dans de telles conditions, les coronaires principales perdent en quelque sorte toute importance prépondérante dans l'irrigation des divers secteurs du myocarde qui s'alimentent aux dépens des anastomoses abondamment formées lors d'insuffisance chronique du flux sanguin et compensent à un certain point cette dernière. Fulton estime que, dans ces conditions, l'obstruction du tronc principal ne peut provoquer d'infarctus régional. L'ischémie en elle-même favorise, selon cet auteur, la dilatation des petits vaisseaux coronariens (entre autres, des anastomoses interartérielles). L'afflux du sang par les anastomoses d'une région relativement bien irriguée dans une zone alimentée par une artère rétrécie est facilité par l'anoxie laquelle est propre à dilater le lit vasculaire. En lui-même le facteur hémodynamique, intensification du flux sanguin dans un système coronarien réduit, favorise également la dilatation des artères. La transformation de l'« arbre » coronarien

en « réseau » constitue la base anatomique qui détermine une moins grande fréquence des infarctus aigus chez les personnes souffrant depuis longtemps d'athérosclérose coronarienne. De la même manière s'explique la disproportion entre la grandeur du secteur myocardique atteint et l'intensité des altérations athéroscléreuses dans les coronaires.

Il est toute raison de croire que la structure comme en particulier la fonction des collatérales (anastomoses) dans le cœur subissent des modifications en relation avec certaines conditions physiologiques, activité physique par exemple.

Aussi comprend-on la tendance de certains cliniciens à prôner les exercices physiques et le sport comme importante mesure de phophylaxie et thérapeutique des troubles coronariens, entre autres de l'infarctus du myocarde. On comprend mieux aussi ce fait constaté depuis longtemps en clinique que chez les personnes occupées à un travail manuel ou en tout cas qui s'adonnent systématiquement à des exercices musculaires, l'athérosclérose coronarienne et sa conséquence, l'infarctus du myocarde, sont relativement plus rares que chez les personnes sédentaires (même si on apporte un correctif quant à la corpulence).

Le rôle des collatérales apparaît particulièrement net dans l'étude du rythme de développement des troubles du flux coronarien. Lors d'obstruction aiguë d'une coronaire de gros calibre, il se forme souvent avec rapidité une nécrose étendue du muscle cardiaque avec la mort pour issue. Lorsque l'occlusion de la même artère est progressive, le secteur myocardique atteint est moins étendu, les altérations apparaissent plus lentement et la fonction cardiaque est peu troublée. La différence pour ce qui est du sort des malades dépend dans de tels cas de l'établissement d'une circulation de suppléance, c'est-à-dire de l'état ou de la fonction des collatérales. L'issue de l'infarctus représente dans une mesure importante le résultat de cette fonction.

Ce facteur détermine sans doute aussi le degré de restauration des structures myocardiques lésées, de même que le degré de rénovation du tissu fibreux.

Enfin, la circulation collatérale par le péricarde et l'aorte est à considérer (comme prototype naturel de la création opératoire de collatérales dans l'insuffisance coronarienne).

Rôle du spasme coronarien

Une notion est particulièrement commune en clinique, c'est que les troubles de la circulation coronarienne sont souvent, ou à un haut degré, en rapport avec un rétrécissement fonctionnel des coronaires occasionné par une augmentation des propriétés toniques ou contractiles de leurs parois. Ces contractions sont brusques, de courte durée, c'est pourquoi on les appelle spasmes. C'est sur la

notion de spasme des coronaires que repose l'interprétation courante de certaines formes cliniques, angine de poitrine par exemple. Actuellement, nul ne contestera qu'un accès angineux est dû à une insuffisance coronarienne aiguë.

La première preuve en est la surtension nerveuse qui précède souvent la sténocardie. Nul ne niera que les accès angineux ne surviennent après une émotion, un affect (colère ou peur particulièrement) ou en relation avec un surmenage nerveux intense. Chacun connaît des cas de mort par suite d'accès violent d'angine de poitrine ou d'infarctus aigu du myocarde après un choc nerveux. Or, à l'autopsie, il peut ne pas y avoir d'altérations anatomiques des coronaires, ou tout au moins, pas de sténose de leur lumière. De tels cas ont été décrits il y a déjà relativement longtemps et, actuellement, leur réalité ne fait aucun doute. Leur fréquence parmi le nombre total de morts par insuffisance coronarienne est, du reste, minime. Ainsi, dans certains cas, n'y a-t-il aucune raison de nier le mécanisme purement fonctionnel de l'insuffisance coronarienne. La question réside seulement dans l'idée qu'on se fait de ce « mécanisme fonctionnel », s'il consiste toujours dans un spasme coronarien et non dans quelque autre trouble fonctionnel. En effet, on peut supposer qu'il soit déclenché par exemple par la forte surcharge qu'éprouve un myocarde altéré par des réactions vaso-motrices générales (contraction des vaisseaux périphériques, élévation subite de la tension artérielle, etc.) dues à des facteurs neuro-émotionnels. En outre, l'appareil endocrinien est, on le sait, sous l'influence de ces facteurs et on peut concevoir que le facteur nerveux retentit sur l'état de la circulation coronarienne par l'intermédiaire d'actions humorales (des hormones surrénales par exemple) qui changent le cours des processus métaboliques dans le myocarde et peuvent ainsi entraîner une élévation brusque et anormale des besoins de celui-ci en apport de sang par les coronaires, même si elles ne sont pas en état de spasme (Raab).

La deuxième preuve de l'importance du spasme dans les troubles coronariens tient dans leur liaison avec les réactions réflexes. Il est notoire que les accès angineux sont déclenchés par un refroidissement, une colique hépatique, du météorisme, etc. La suppression de la source d'excitation réflexe met fin à ces accès. L'angine de poitrine a souvent un caractère de réflexe conditionné, comme le montrent les observations de Goubergritz, Vovsi, Foguelson et d'autres. Lang écrivait que même l'angine d'effort prend parfois le caractère d'un réflexe conditionné et que les accès qui apparaissent au début d'un effort physique surviennent par la suite en l'absence de cet effort, mais dans le même contexte. Certes, le plus simple est de se représenter le mécanisme réflexe et réflexe conditionné dans le développement de l'insuffisance coronarienne comme un mécanisme vaso-moteur, c'est-à-dire angiospastique.

La troisième preuve de l'importance du spasme coronarien est

que la prise de trinitrine ou d'un autre vaso-dilatateur met fin à la crise angineuse. On sait que les douleurs angineuses, en règle générale, cessent immédiatement après une prise de trinitrine. Il ne fait aucun doute que la trinitrine (de même que les autres nitrites) dilate les vaisseaux. La question est de savoir si les nitrites ont une action vaso-dilatatrice également sur les coronaires ou bien s'ils agissent indirectement sur la circulation coronarienne (en dilatant d'autres réseaux vasculaires, la trinitrine provoque une baisse de la tension artérielle et par là même « décharge » le cœur). On dispose de données selon lesquelles la trinitrine exclut l'action sur les coronaires d'excitations réflexes provenant d'organes divers (Troubetzkoï, Kavérina). Comme l'ont montré en leur temps les expériences des élèves de Kravkov, des recherches directes relatives à l'influence des nitrites sur la lumière des coronaires incitent à admettre l'idée qui s'est imposée en clinique à savoir que la trinitrine possède une propriété dilatatrice.

Des recherches radiographiques récentes au moyen d'une substance opaque ont fait apparaître nettement cette action dilatatrice sur les coronaires (Wërko, 1962).

Le rôle du spasme ou tout au moins de la contraction tonique aiguë des artères dans l'origine des troubles coronariens de l'athérosclérose est une idée que soutiennent activement non seulement les cliniciens (Lang, Pletnev, Strajesko et de nombreux autres) mais aussi certains anatomopathologistes (Davydovski, Smoliannikov, 1956-1957, et d'autres). Certains pathologues (McHill par exemple) sont enclins cependant à nier son importance dans l'athérosclérose.

L'existence d'un effet spastique (tonique) dans les coronaires athérosclérosées est mise en doute par le fait qu'il est difficile de se représenter comment il peut se produire dans des parois artérielles épaissies et rigides. On croirait plutôt que de tels vaisseaux dussent perdre leur tonicité, leur tendance à des contractions spasmodiques. On peut admettre une propension exagérée aux spasmes vasculaires dans la maladie hypertensive sans athérosclérose prononcée ; on peut également expliquer la tendance des coronaires aux réactions spasmodiques au début de l'athérosclérose quand prédomine le développement des couches hyperplastiques et que le tissu élastique prolifère, alors que la lipoïdose et, *a fortiori*, la sclérose et la calcinose n'ont pas encore eu le temps de se développer. Mais on sait bien que les accès angineux surviennent non seulement au début de l'athérosclérose mais aussi lors d'altérations scléreuses des coronaires fortement accusées. Au demeurant, il est possible qu'à la période initiale de l'athérosclérose coronarienne la sténocardie soit pour une grande part en rapport avec des troubles fonctionnels, entre autres avec une tendance des coronaires aux contractions toniques, alors qu'à une période plus avancée, c'est le degré de sténose organique des artères qui joue le rôle principal.

Il se peut que dans l'athérosclérose le mécanisme vaso-moteur de l'insuffisance coronarienne consiste non pas en des spasmes mais en des variations des propriétés toniques des coronaires, en un affaiblissement de la capacité d'adaptation de leur lumière aux besoins de la circulation myocardique, en une diminution du pouvoir de dilatation du lit vasculaire. Nul doute que dans les conditions physiologiques, le système coronarien assure le flux sanguin nécessaire au myocarde par une dilatation appropriée de sa lumière. Ainsi, au cours d'un travail exigeant une contractilité accrue du cœur, les produits acides du métabolisme assurent la dilatation des coronaires. Dans les conditions pathologiques cette régulation est doublement troublée : par affaiblissement, dérèglement des influences vaso-dilatatrices du système nerveux sur les coronaires et par diminution du pouvoir de dilatation du lit coronarien en raison de l'épaississement organique des parois vasculaires.

Récemment, Raab a étudié le rôle du système nerveux sympathique dans les troubles coronariens et a montré que c'est son tonus (et l'action des catécholamines) qui définit la pathogénie de la maladie coronarienne. A l'Institut de Thérapeutique, Zysko a obtenu expérimentalement des foyers nécrotiques dans le myocarde en injectant des sympathicomimétiques (lévartérénol). Constantinides et Whyman (1962) ont également constaté que le lévartérénol seul ne provoquait pas de nécroses du myocarde, alors que son injection à des lapins atteints d'athérosclérose cholestérolique entraînait une atteinte grave du cœur et un œdème pulmonaire mortel. Comme nous l'avons déjà dit, Chkhvatsabaïa a reproduit des nécroses microfocales du myocarde chez des lapins atteints d'athérosclérose expérimentale en insufflant de l'air dans les ventricules latéraux du cerveau. L'auteur a ensuite démontré que les sympathicolytiques ganglioplégiques prévenaient le développement de nécroses myocardiques lors de l'excitation de cette zone du cerveau ; par conséquent, l'effet vaso-moteur se réalise, en ce qui concerne les coronaires, par l'intermédiaire du sympathique.

Rôle du surmenage du myocarde

Il est notoire que l'une des conditions les plus typiques de déclenchement d'une crise d'angine de poitrine est la marche, le travail physique (l'angine de poitrine d'effort). Selon Potain et Huchard, cette forme d'angine est vraie, c'est-à-dire qu'elle dépend bien d'une atteinte organique des coronaires et de l'insuffisance coronarienne qui en résulte. L'explication classique de l'angine d'effort est que, pendant la marche (ou tout autre travail musculaire), la contractilité du myocarde augmente et que le travail accru du myocarde exige en retour une augmentation correspondante de l'apport de produits nutritifs, c'est-à-dire de sang et de matières énergétiques. Et si, dans les conditions physiologiques, cette augmentation de

l'irrigation sanguine du cœur s'effectue sans obstacle, dans l'athérosclérose coronarienne (ou toute autre altération rétrécissant la lumière artérielle), elle est insuffisante ou peut même faire défaut. C'est ainsi que se produit un état d'ischémie relative du myocarde engendrant une crise angineuse (la douleur est le « cri de famine du myocarde »).

Dès que cesse la tension physique, la douleur disparaît, parce que la concordance entre l'afflux du sang au myocarde par les coronaires et le besoin du cœur en produits nutritifs est à nouveau réalisée. On ne saurait contester une interprétation aussi simple et aussi convaincante. Même si on admet que le facteur vaso-moteur joue en ceci un rôle (élévation de la tension artérielle, dilatation insuffisante du lit coronarien, etc.), cela ne diminue pas l'importance de la surtension du myocarde.

Danielopolu avait dans le passé proposé une hypothèse selon laquelle, dans la pathogénie de l'angine de poitrine, le rôle essentiel revient à une fatigue du myocarde provoquée par la perturbation de son irrigation sanguine. Lang estimait que l'ischémie du myocarde est une des causes les plus importantes de sa « dystrophie » (conception biochimique et biophysique). C'est ainsi qu'ont été créées les prémisses de la notion moderne d'insuffisance coronarienne : son degré est déterminé non seulement par l'état du lit artériel mais aussi dans une très grande mesure par les besoins du myocarde en apport de sang. En d'autres termes, par elle-même la valeur du flux coronarien ne résout pas encore la question de la suffisance de la circulation sanguine. C'est seulement quand on connaît le niveau de ces besoins que l'on peut juger à quel point ils sont satisfaits. Il découle de ce que nous venons de dire que l'état ou la fonction du myocarde est un facteur essentiel dans la pathogénie de l'insuffisance coronarienne, en particulier dans l'athérosclérose.

On a obtenu dernièrement des preuves expérimentales convaincantes de l'importance de la tension musculaire du cœur dans la pathogénie de l'infarctus du myocarde. Ainsi Vinogradov, au laboratoire dirigé par Stroukov (1956), a reproduit l'infarctus du myocarde par la méthode ordinaire en posant une ligature sur la branche descendante de la coronaire gauche et obtenu des nécroses du myocarde dans les zones irriguées par ce vaisseau. Dans une autre série d'expériences, la ligature était posée sur le même vaisseau dans les conditions de surtension du ventricule gauche, ce qui était obtenu par rétrécissement simultané de la partie ascendante de l'aorte. Les nécroses étaient alors beaucoup plus étendues et se propageaient à des parties du muscle cardiaque alimentées non par l'artère ligaturée mais manifestement par d'autres vaisseaux et par des anastomoses. Lorsque au lieu de l'aorte on rétrécit le lit de l'artère pulmonaire, il est curieux de relever des nécroses non seulement dans la région du ventricule gauche et des par-

ties adjacentes du cœur droit (vascularisées par le rameau descendant de la coronaire gauche) mais aussi dans des régions du ventricule droit plus éloignées du territoire vasculaire bloqué. Ces expériences montrent l'importance de l'état du myocarde dans la genèse de l'infarctus du myocarde (sa taille et sa localisation) ; lors de surtension du myocarde, l'infarctus a plus d'extension que lors d'obstruction d'un vaisseau.

Kipchidzé (1957), collaborateur de l'Institut de Thérapeutique, a reproduit expérimentalement l'athérosclérose coronarienne chez des lapins en les nourrissant au cholestérol pendant 6 mois. Malgré une athérosclérose assez étendue entraînant un rétrécissement notable du lit vasculaire, on ne trouva dans le myocarde que des altérations dystrophiques faibles, de petits foyers de nécrose disséminés et un développement du tissu fibreux peu important.

Dans une autre série d'expériences, des lapins ayant reçu les mêmes doses de cholestérol pendant la même durée furent soumis parallèlement à des surcharges physiques systématiques (course). A l'autopsie, on trouva chez ces lapins un même degré d'athérosclérose des coronaires, mais à la différence du premier groupe, les altérations du myocarde s'avérèrent importantes, elles avaient la forme de nécroses multiples, prenant quelquefois le caractère de larges zones nécrosées se rapprochant beaucoup du tableau de l'infarctus du myocarde (fig. 52 et 53). On pouvait suivre tous les stades par lesquels passe ordinairement l'infarctus du myocarde : altérations inflammatoires réactionnelles sous forme d'infiltration macrocellulaire sur les bords de la nécrose, prolifération d'éléments mésenchymateux, formation de tissu fibreux et même amincissement de la paroi du cœur avec proéminence (anévrisme) à l'endroit de la nécrose (fig. 54). Dans une série d'expériences aux termes avancés desquelles les animaux furent soumis à des surcharges physiques, des lésions nécrotiques particulièrement fortes avec cardiosclérose consécutive furent constatées quand, d'après les données des expériences témoins, devaient apparaître des altérations athéroscléreuses prononcées dans les coronaires. Par conséquent, les lésions athéroscléreuses des coronaires font obstacle à la réaction normale du myocarde au travail physique et ce dernier provoque la lésion profonde du muscle cardiaque. Déjà, le comportement des animaux d'expérience indique qu'ils ont le cœur atteint (accès de dyspnée en fin de course, ce qu'on n'observait pas chez les animaux de la première série).

Ces expériences nous persuadent que l'athérosclérose coronarienne seule ne suffit pas pour provoquer un infarctus du myocarde expérimental ; elles mettent également en évidence l'importance dans ce processus de la surcharge du myocarde. Elles démontrent par conséquent le rôle non seulement du facteur vasculaire mais aussi du facteur musculaire. Les expériences témoins ont établi que la charge physique seule (même intensité, même durée) n'en-

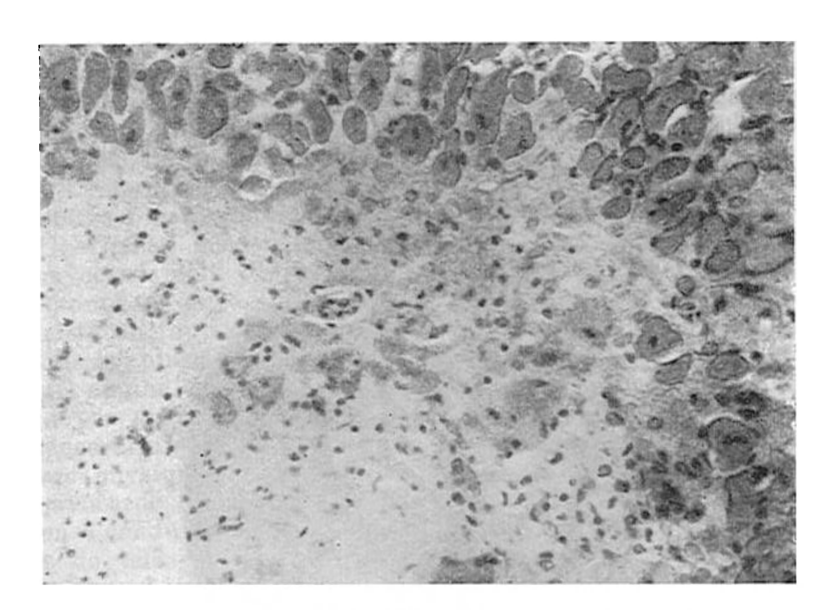


Fig. 52. Préparation microscopique du cœur d'un lapin nourri au cholestérol en association à une charge musculaire quotidienne

Durée de l'expérience : 6 mois. Gros foyer de nécrose des fibres musculaires avec infiltration cellulaire (objectif 20, oculaire 40)

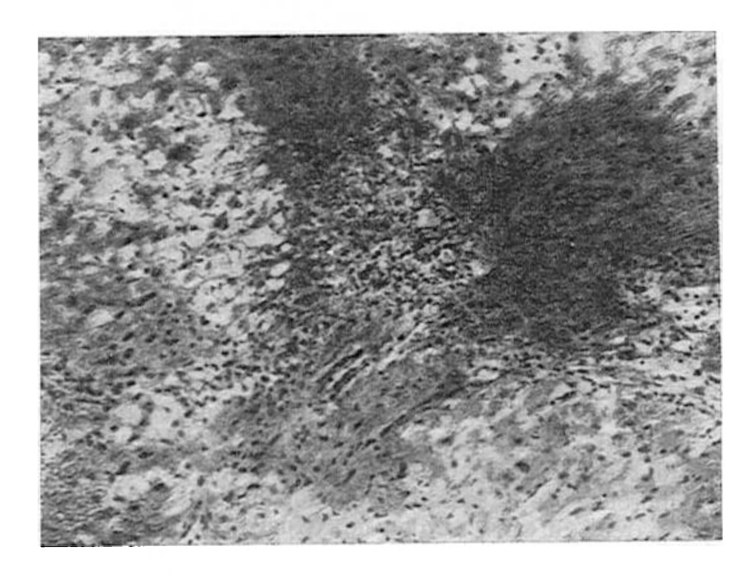


Fig. 53. Préparation microscopique du cœur d'un lapin nourri au cholestérol en association à une charge musculaire quotidienne

Durée de l'expérience : 6 mois. Large cicatrice conjonctive épaisse dans la paroi antérieure du ventricule gauche (objectif 10, oculaire 7)

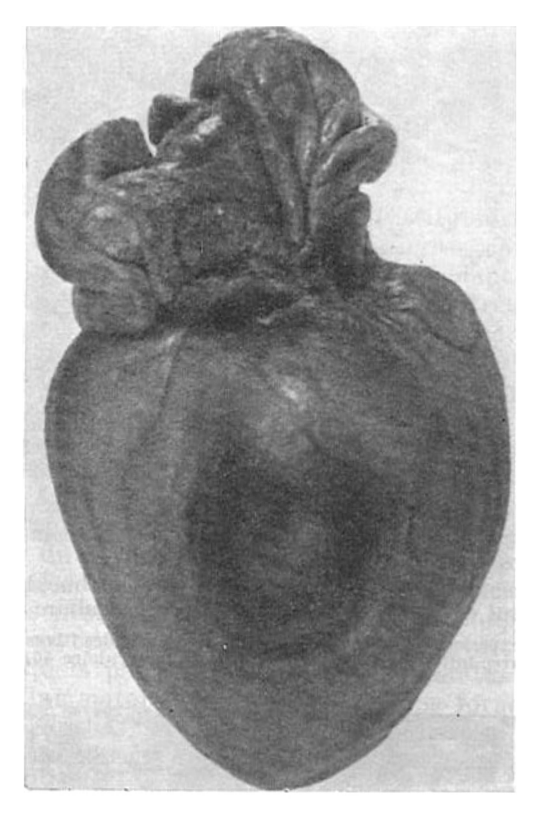


Fig. 54. Cœur d'un lapin nourri au cholestérol en association à une charge musculaire quotidienne

Durée de l'expérience : 3 mois 12 jours. Anévrisme aigu du cœur à l'endroit d'une nécrose étendue de la paroi du ventricule gauche

traîne pas d'altérations nécrotiques, elle ne provoque qu'une légère hypertrophie des fibres musculaires. On a montré, en outre, que cette charge physique n'aggravait pas la lipoïdose des coronaires dans les conditions de nourrissement des lapins au cholestérol, mais qu'elle diminuait plutôt l'hypercholestérolémie alimentaire et la lipoïdose de l'aorte.

Les recherches de Kipchidzé nous semblent importantes non seulement parce qu'elles sont une illustration convaincante du rôle que joue l'état du myocarde et particulièrement sa surtension fonctionnelle dans le développement de l'insuffisance coronarienne. Elles créent un nouveau modèle expérimental de l'infarctus du myocarde, se rapprochant de la clinique. En effet, les vieux procédés avec pose d'une ligature ou obstruction des coronaires par

des perles, du lycopode, etc., créent un modèle non pas tant d'un infarctus du myocarde que de l'embolie des coronaires. En pathologie humaine, une des conditions majeures sinon obligatoires de développement d'un infarctus du myocarde est l'athérosclérose des coronaires. Le modèle de Kipchidzé représente la possibilité d'obtenir l'infarctus dans un contexte d'athérosclérose au moyen d'une surcharge fonctionnelle du cœur.

Une question se pose, quelle est l'importance de la surcharge du myocarde chez des malades atteints d'infarctus du myocarde ? Nul doute qu'entre l'angine de poitrine et l'infarctus du myocarde il existe un rapport étroit. L'effort physique étant l'une des conditions les plus habituelles qui révèlent l'insuffisance coronarienne dans l'angine de poitrine, on comprendrait difficilement qu'il ne jouât pas un rôle également dans l'infarctus du myocarde. L'expérience clinique dit sans conteste quel rôle important a la surcharge physique comme facteur précédant directement l'infarctus du myocarde (l'infarctus survient après une marche rapide, après qu'on a fendu du bois, soulevé ou porté un fardeau, etc.). Certes, dans de tels cas s'agit-il de malades ayant déjà des coronaires sclérosées. L'importance du surmenage physique dans l'origine de l'infarctus du myocarde est soulignée, en particulier, par Blumgart. Selon nos données, des efforts physiques excessifs sont à noter comme facteur précédant directement l'infarctus aigu du myocarde dans 16 % des cas. Les infarctus répétés sont encore plus souvent en rapport avec un surmenage physique.

Le surmenage physique comme facteur pathogénique d'insuffisance coronarienne n'est bien sûr pas le seul exemple révélant le rôle de l'état du myocarde. Ainsi, en cas d'anémies, on le sait, les troubles coronariens et, entre autres, l'infarctus du myocarde sont très fréquents (en présence d'athérosclérose). Ici, apparemment, le développement de l'insuffisance coronarienne est favorisé par des troubles trophiques liés à la composition sanguine. On peut admettre qu'en présence d'athérosclérose tous les états dystrophiques du myocarde (diabète, hyperthyroïdie, etc.) prédisposent dans telle ou telle mesure au développement de l'insuffisance coronarienne.

Rôle de la coagulabilité sanguine

La formation d'un thrombus dans les coronaires sclérosées constitue un facteur fréquent et important de formes graves d'insuffisance coronarienne, surtout de l'infarctus du myocarde. La condition essentielle de thrombose réside dans le rétrécissement de la lumière des artères sclérosées, ainsi que dans les inégalités et exulcérations des plaques athéroscléreuses entravant le courant sanguin et favorisant la formation de masses thrombotiques, mais les troubles de la coagulabilité sanguine n'en jouent pas moins un grand rôle dans ce processus.

Sans entrer dans les détails, on peut caractériser le processus complexe de la coagulation du sang comme le résultat de l'interaction de deux systèmes ou de deux fonctions, l'un favorisant, l'autre inhibant l'hémostase. Jusqu'à présent dans l'étude des thromboses on portait surtout attention aux facteurs accélérant la coagulation (d'où le grand intérêt des cliniciens pour l'évaluation du taux du fibrinogène, de la prothrombine, de la thromboplastine et, dans une moindre mesure, des facteurs V, VI, VII, VIII et IX du sang dans l'athérosclérose). C'est seulement ces dernières années qu'on s'est intéressé aux inhibiteurs de la coagulation. Se fondant sur un nombre important de travaux effectués dans le laboratoire qu'il dirige, Koudriachov a avancé comme conception que le système anticoagulant est composé d'une série d'inhibiteurs biochimiques de la coagulation et se trouve sous le contrôle actif du système nerveux central. Le système anticoagulant réagit avec une très grande sensibilité et vite à la menace de formation de thromboses vasculaires et son état est, sous ce rapport, souvent décisif.

Dans l'athérosclérose, les deux systèmes peuvent être dans telle ou telle mesure perturbés, ce qui, outre le rétrécissement de la lumière artérielle, détermine la fréquence des thromboses. Il faut rappeler avant tout que d'après la théorie de Duguid, le dépôt fibrineux dans la paroi artérielle constitue la base même de la sclérogenèse. La fibrine qui pénètre dans la paroi vasculaire se transforme en éléments fibreux ; la lipoïdose apparaît secondairement. Sur 148 cas d'athérosclérose, Haust, More et Movat (1953) ont trouvé dans l'épaisseur de l'intima des résidus de masses thrombotiques riches en mucopolysaccharides dans 140. Wagner (1954) décrit des dépôts thrombotiques périodiques dans l'intima de l'aorte, cause selon lui de son épaississement et de sa sclérose. Toutefois, la plupart des pathologistes estiment que le dépôt fibrineux dans les parois vasculaires est un phénomène secondaire. C'est à Rokitansky notamment qu'on doit cette notion du rôle de la thrombose en tant que base de l'artériosclérose.

Il convient ici de signaler que de nombreux facteurs de la coagulation sanguine, par exemple ceux en rapport avec les thrombocytes, l'antithrombokinase et l'antithrombine, ont une nature lipidique (Deutsch, 1955). On a décrit maintes fois la formation de thromboses, entre autres dans les coronaires (Boas, 1942), après une ingestion excessive de graisse ; en période de lipémie alimentaire, on a observé des anomalies électrocardiographiques et même l'apparition d'accès angineux (Kuo et Joyner, 1955 ; Kommerel et Berger, 1958). Après la Première guerre mondiale, quand l'alimentation de la population allemande était pauvre en graisses, on constata une diminution considérable de la fréquence des thromboses (Rössle, 1935) ; les mêmes phénomènes ont été signalés après la Deuxième guerre mondiale (Hamperl, 1955). Berg (1954) relate que

dans sa clinique les entrées de malades atteints d'infarctus aigu du myocarde augmentaient en fin de semaine, c'est-à-dire le samedi ou le dimanche, ce qu'il expliquait par une alimentation excessive au cours de ces journées. Robinson et Poole (1956) ont obtenu *in vitro* l'accélération de la coagulation sanguine par adjonction d'acides gras libres. Après ingestion d'huile de coco (contenant des acides gras saturés en grande quantité) ainsi que de beurre, on observe, selon les données de Keys, Buzina, Grande et Anderson (1957), une plus grande vitesse de coagulation sanguine qu'après usage d'huile de sardine ou de maïs (riches en acides gras non saturés). O'Brien (1957), par ailleurs, n'a trouvé aucune relation entre le degré de saturation du corps gras et son influence sur la coagulabilité. En ce qui concerne le cholestérol, selon les données de Poole (1958), il n'exerce aucune action sur la coagulabilité du sang, de même que la graisse neutre ; les phospholipides, au contraire, agissent dans le même sens que les acides gras libres. L'ingestion de corps gras contenant une grande quantité de phospholipides accélère la coagulation (Kingsbury et Morgan, 1957).

Les sérums contenant des lipoprotéines β en grande quantité se distinguent par une coagulabilité élevée (Raynaud et coll., 1953).

La fibrinolyse est ralentie dans la lipémie alimentaire après ingestion de beurre (Scott et Thomas, 1957). Ce même phénomène s'observe après usage d'acides gras non saturés (Greig et Runde, 1957).

Mitchel et Bries (1959) ont établi que le cholestérol *in vitro* retarde notablement la fibrinolyse (tandis que l'émulsion de graisse n'est pas active sous ce rapport). Hougie et Ayers (1960), par ailleurs, n'ont pas trouvé que dans l'hypercholestérolémie la fibrinolyse est freinée après ingestion de graisse.

Une forte tension musculaire provoque la baisse du taux du cholestérol sanguin et en même temps le ralentissement de la coagulation (Warnock, Clarkson et Stevenson, 1957). Gajewsky (1961) estime que la réaction du système fibrinolytique, parfaitement adaptée chez les bien portants, ne l'est plus dans l'athérosclérose, aussi l'administration de certains corps gras conduit-elle à son dérèglement.

Il découle de toutes ces données que les lipides peuvent agir sur les propriétés fibrinolytiques. Le cercle de nos conceptions relatives à la pathogénie de l'athérosclérose se trouve ainsi élargi grâce à une action inhibitrice éventuelle des lipides et du cholestérol sur la lyse de la fibrine non seulement dans un thrombus endovasculaire (c'est-à-dire dans la lumière du vaisseau) mais aussi de la fibrine de l'épaisseur de l'intima, dont le dépôt, selon la théorie de Duguid et des pathologistes allemands, constitue la base du processus scléreux dans les vaisseaux.

L'état du système coagulant dans l'athérosclérose ne varie pas ordinairement de façon sensible et c'est seulement en période pré-

infarctoïde qu'on note, à en juger d'après certaines observations, une tendance à l'hypercoagulabilité. En raison de la popularité actuelle des traitements anticoagulants on dispose d'un grand nombre de données sur l'importance de la coagulabilité dans l'infarctus du myocarde (cf. chapitre correspondant).

C'est seulement ces dernières années qu'on a commencé à étudier l'état du système anticoagulant dans l'athérosclérose. Pratiquement, ceci revient à apprécier l'activité de deux facteurs, l'héparine et la fibrinolysine. Dans l'athérosclérose cholestérolique

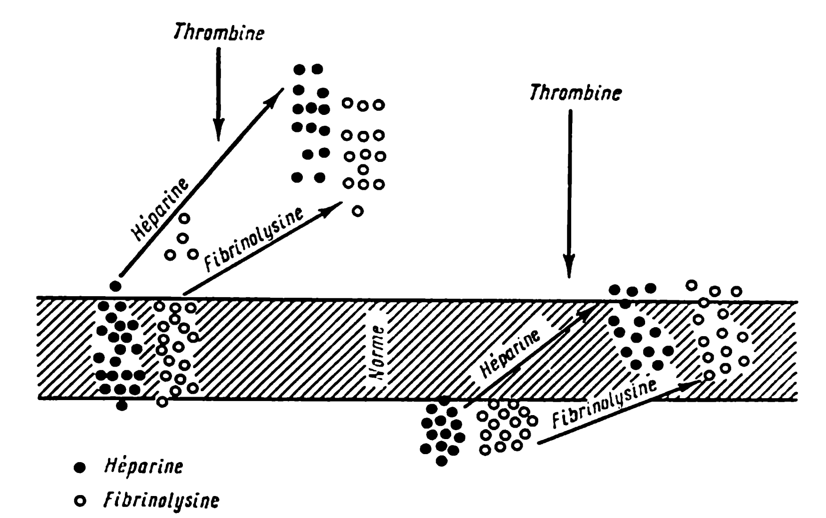


Fig. 55. Atténuation des propriétés anticoagulantes (héparine) et fibrinolytiques après injection de thrombine à des lapins :

à gauche, groupe témoin ; à droite, groupe de lapins atteints d'athérosclérose cholestérolique

expérimentale, d'après les données de Tchazov (Institut de Thérapeutique. 1962), on note un certain affaiblissement de l'activité de l'héparine et de la fibrinolysine (fig. 55) qui va augmentant à mesure que la lipoïdose se développe. A notre avis, ce fait est d'une grande importance pour bien comprendre la tendance aux thromboses dans l'athérosclérose (laquelle, de toute évidence, ne se réduit pas au rôle du rétrécissement des artères par athérosclérose, mais dépend aussi de troubles biochimiques généraux). L'insuffisance du système anticoagulant dans l'athérosclérose est également prouvée chez les malades dans les conditions cliniques. Ainsi, d'après les observations de nos collaboratrices Nicolaïeva et Kojevnikova (1961), le taux de l'héparine et de la fibrinolysine aux stades avancés de l'athérosclérose est légèrement abaissé (fig. 56). Fait remarquable, au cours d'un infarctus du myocarde, ce taux

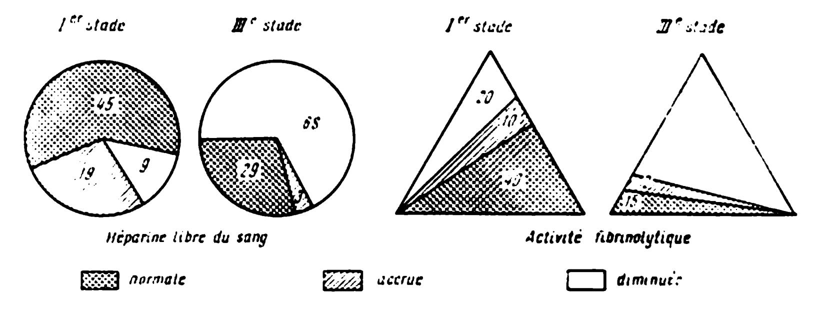


Fig. 56. Atténuation des propriétés anticoagulantes et lysantes du sang chez des athéroscléreux à des stades précoce et tardif

augmente les premiers jours mais diminue ensuite rapidement. Les crises angineuses s'accompagnent d'une élévation passagère de l'héparinémie, chose qui n'est pas observée au cours de fortes douleurs d'autre origine (fig. 57). On peut penser que l'augmentation du

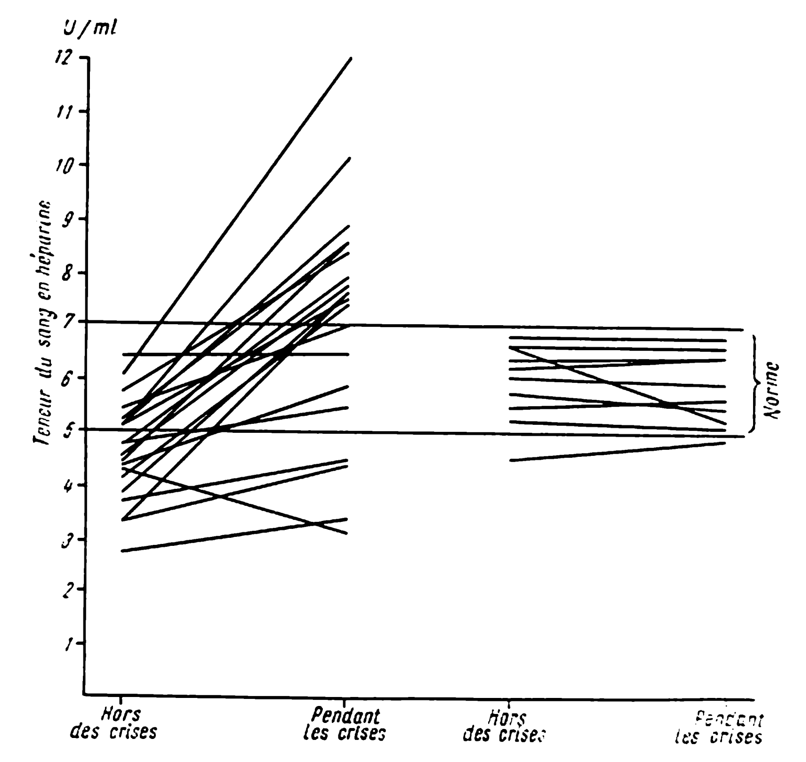


Fig. 57. Taux de l'héparine lors de douleurs angineuses et de douleurs d'autre origine :

à gauche, dans l'angine de poitrine ; à droite, dans les douleurs d'autre origine

taux de l'héparine sanguine au moment d'accès angineux est compensatrice, qu'elle prévient le danger d'apparition d'une thrombose coronarienne par un acte d'adaptation.

L'héparine attire beaucoup l'attention pas seulement comme anticoagulant, mais aussi comme facteur s'opposant à la lipémie et à la lipoïdose.

Graham, Lyon et Gofman (1951) ont exprimé l'idée qu'à la base de la pathogénie de l'athérosclérose il y a une inhibition de la dissociation des lipoprotéines volumineuses et de leurs complexes (chylomicrons) qui pénètrent dans la paroi vasculaire. Cette inhibition peut s'observer également dans le sang (le sérum devient trouble par lipémie). Certains acides gras (tel l'acide trioléique) favorisent l'éclaircissement du plasma. Les facteurs éclaircissants dédoublent les corps gras présents dans les chylomicrons ; l'héparine en est un et des plus actifs. Lorsqu'on l'administre, tant expérimentalement (à des lapins nourris au cholestérol pour reproduire l'athérosclérose) qu'à des athéroscléreux, on observe une diminution de la concentration sanguine des lipoprotéines du groupe Sf 10-20 et Sf 30-100. L'héparine transforme les lipoprotéines géantes en plus petites, comme l'ont montré dans les expériences *in vitro* Anderson et Fawcett (1950). Scanu et Schiano (1955), auteurs italiens, ont exprimé l'opinion que l'héparine augmente la vitesse d'extraction du cholestérol et des phosphatides à partir des β-lipoprotéines, c'est-à-dire qu'elle rend moins solide la liaison entre les protides et les lipides ; les auteurs n'ont observé cette influence que chez les athéroscléreux, elle manque chez les bien portants. Ceci donne le droit de supposer dans l'athérosclérose une diminution de la solidité des complexes protido-cholestéroliques du sang et d'inclure cette particularité biochimique (ou biophysique) dans l'ensemble des facteurs pathogéniques de l'athérosclérose.

La diminution de la cholestérolémie après l'injection d'héparine est signalée dans une série de travaux (Bolinger, Grady et Slinner, 1954). La fig. 58 montre l'influence de l'héparine sur le taux des lipides sanguins dans l'athérosclérose d'après les données des collaborateurs de l'Institut de Thérapeutique. Le taux des acides gras varie également (Lindgren, Nichols et Freeman, 1955). On a décelé à l'électrophorèse le décalage de la raie des lipides de la zone des globulines β vers celle des globulines α sous l'influence de l'héparine.

Camfort (1955) a démontré dans des expériences sur des lapins que l'héparine produisait une augmentation accusée de la mobilité électrophorétique des lipoprotéines β et, de façon moins constante, une diminution de la mobilité des lipoprotéines α.

Les recherches exposées permettent de conclure que l'héparine, par suite de sa participation à la dissociation des complexes lipidiques et lipoprotéiques, doit jouer un certain rôle dans la patho-

génie de l'athérosclérose. Les données concernant l'influence de l'héparine sur l'athérosclérose expérimentale sont édifiantes. C'est probablement Graham et coll. (1951) qui se sont les premiers livrés à de telles expériences. Ils ont montré que par l'héparine on pouvait s'opposer au développement de l'athéromatose chez les lapins. Meng et Davis (1955) ont reproduit l'athérosclérose chez ces animaux en les nourrissant au cholestérol et en leur introduisant en même temps

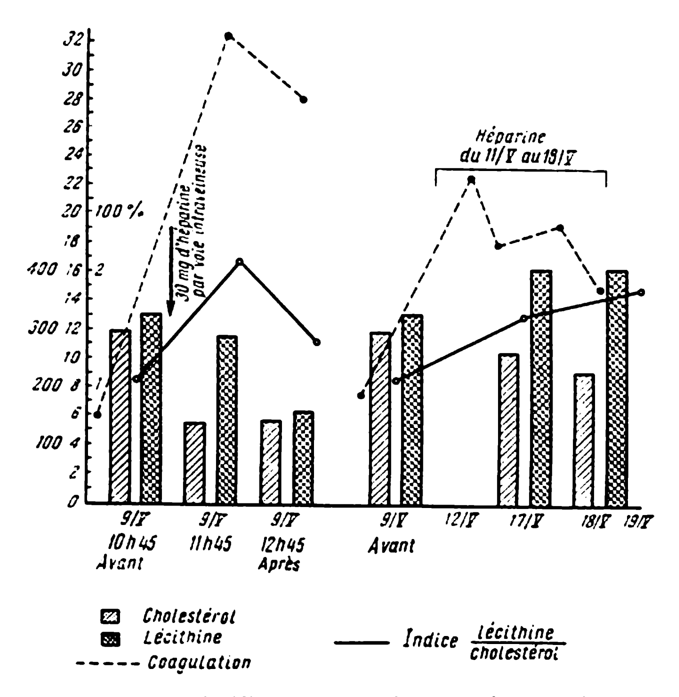


Fig. 58. Action de l'héparine sur le taux des lipides sanguins chez les athéroscléreux coronariens

de l'héparine dans la cavité abdominale ; on ne découvrit l'athérosclérose de l'aorte que chez 9 lapins sur 21, alors que pour le groupe témoin (ne recevant que du cholestérol) chez 24 lapins sur 27.

Reinis (1956), auteur tchèque, a observé, en nourrissant pendant 10 mois des lapins au cholestérol et en leur injectant par voie hypodermique jusqu'à 50 ml d'héparine tous les deux jours, une diminution de l'intensité du développement de l'athéromatose de l'aorte et des gros vaisseaux en comparaison des expériences témoins. L'héparine, il est vrai, n'exerçait pratiquement aucune influence sur les altérations athéromateuses du cœur. L'auteur estime que l'inhibition de l'athérosclérose cholestérolique par l'héparine est passagère et incomplète.

Il faut encore indiquer que, selon certaines données, l'héparine peut agir aussi sur l'athérogenèse localement dans les parois artérielles ; dans l'intima des vaisseaux, les mastzellen abondent ; l'héparine produite par elles prend part à la dissociation des lipoprotéines et des lipides dans les tissus de l'intima. Si l'éventualité de cette action locale de l'héparine n'est pas à exclure, il ne faut toutefois pas la surestimer, étant donné que l'héparine est formée aussi dans d'autres organes.

A l'Institut de Thérapeutique, Zysko (1959) a étudié l'influence de l'héparine (et pour comparaison celle de la dicoumarine) sur le développement de la cholestérolémie alimentaire et de l'athérosclérose expérimentale de l'aorte et des coronaires chez les lapins. L'administration d'héparine à des lapins atteints d'hypercholestérolémie alimentaire a eu pour conséquence d'abaisser leur taux du cholestérol et des phospholipides sanguins (l'indice $\frac{\text{phospholipides}}{\text{cholestérol}}$ restant invariable). Le degré des altérations athéroscléreuses de l'aorte chez les lapins ayant reçu du cholestérol et de l'héparine était moins élevé que pour les animaux témoins. L'administration de dicoumarine donna des résultats autres : la lipoïdose de l'aorte pour le groupe de lapins ayant reçu du cholestérol et de la dicoumarine était plutôt plus prononcée que pour le groupe témoin. On ne découvrit pas de différence sensible dans le degré de lipoïdose des coronaires chez les lapins appartenant aux différents groupes.

Ainsi, l'héparine est une substance qui conjugue les effets antiathérogène et antithrombotique, ce qui étaye en soi-même l'idée d'un lien génétique possible entre l'athérosclérose et la thrombose.

Pour en revenir au problème du rôle de la thrombose dans le développement de l'infarctus du myocarde sur un terrain d'athérosclérose coronarienne, il faut dire que, sans être obligatoire, la thrombose augmente dans une grande mesure l'obstruction des coronaires, notamment parce qu'en s'étendant, elle peut oblitérer la lumière des branches latérales en amont de l'occlusion et fermer ainsi les collatérales. La plupart du temps à son début, avant la thrombose, l'infarctus du myocarde est circonscrit, mais à partir de la formation et de l'extension de la thrombose, il se propage à une zone du muscle cardiaque de plus en plus étendue. Les infarctus du myocarde traînants (récidivants) s'accompagnent le plus souvent d'une thrombose et, à en juger par les altérations histopathologiques, c'est dans de tels cas que l'on peut établir nettement que la cause des infarcissements répétés dans une même région du cœur est une thrombose frappant de nouveau une coronaire rétrécie par l'athérosclérose ou en train de s'oblitérer.

La reproduction expérimentale de l'infarctus du myocarde au moyen de coagulants (la thrombine) n'est possible qu'à deux conditions : en présence d'altérations athéroscléreuses des coronaires

ou par injection, en même temps que la thrombine, de pituitrine provoquant la constriction brusque des coronaires. Ces données, obtenues par notre collaborateur Tchazov, montrent qu'en elle-même l'hypercoagulabilité sanguine ne suffit pas pour qu'apparaisse une thrombose des coronaires et, à plus forte raison, un infarctus du myocarde, mais qu'elle favorise ceux-ci en présence d'un rétrécissement permanent ou passager des vaisseaux. Toutefois, l'athérosclérose coronarienne seule n'est pas suffisante pour que survienne un infarctus. C'est seulement l'association de l'athérosclérose à un ou plusieurs facteurs pathogéniques, notamment un effet vaso-constricteur nerveux (spasme), le surmenage du myocarde et une tendance accrue à la thrombose, qui dans l'expérience provoque ces foyers de nécrose que l'on peut considérer à un certain point comme le modèle de l'infarctus du myocarde, plus exactement du micro-infarctus (mais un modèle plus ressemblant à la clinique que les vastes nécroses du myocarde reproduites expérimentalement par la pose d'une ligature sur les coronaires ou leur occlusion par des perles, du lycopode ou du mercure). Il est possible qu'en clinique la maladie « muette » qu'est l'athérosclérose coronarienne se mette à « crier » dès qu'interviennent dans le processus pathologique des chaînons tels que la constriction vaso-motrice des coronaires, le surmenage ou un trouble métabolique du myocarde et, en particulier, l'apparition d'une tendance à la thrombose. On pourrait croire que ces facteurs déterminent, dans un contexte de particularités de la circulation coronarienne et de développement des collatérales, la pathogénie de l'infarctus du myocarde, cette conséquence ou manifestation majeure de l'athérosclérose coronarienne.

Les mécanismes ci-dessus exposés du développement de l'infarctus du myocarde (et en partie de l'angine de poitrine) peuvent être transposés à d'autres formes aiguës de l'athérosclérose survenant dans d'autres territoires vasculaires. Ainsi, il est des raisons de penser que la thrombose, compliquant les altérations athéroscléreuses cérébrales, repose sur les mêmes troubles des systèmes coagulant et anticoagulant que nous avons brièvement exposés plus haut. L'importance du spasme des vaisseaux cérébraux, bien mis en lumière par la théorie de Westphal, Bär et Ricker, comme facteur déterminant l'ictus apoplectique est également incontestable. Le rôle du surmenage du système nerveux dans l'origine des ictus apoplectiques sur un terrain d'athérosclérose et de maladie hypertensive est bien connu des cliniciens.

On peut admettre qu'une même combinaison de facteurs pathologiques est à la base de la claudication intermittente et des thromboses des artères périphériques. Tout ceci permet d'affirmer que les mécanismes exposés sont reliés intimement au processus athéroscléreux.

Comme il s'est avéré depuis peu, on découvre parfois dans le

sang des substances capables d'inactiver les inhibiteurs de la coagulation (l'héparine et la thrombolysine). C'est ce qu'on appelle l'activité de l'antihéparine et de l'antithrombine. Leurs taux dans les thromboses apparaissent comme nettement accrus. Ainsi, un nouveau mécanisme important vient s'ajouter au processus complexe de la thrombose. Le problème s'est naturellement posé d'élucider le rôle de ces facteurs dans l'athérosclérose. Nos observations (1963) ont montré que l'athérosclérose expérimentale, de même que l'athérosclérose clinique (en tout cas, coronarienne), s'accompagne d'une certaine augmentation de l'antihéparine et de l'antifibrinolysine dans le sang (fig. 59).

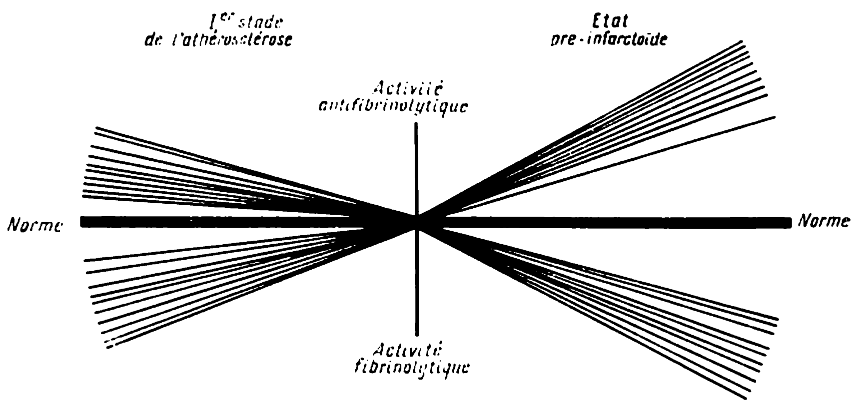


Fig. 59. Activité antifibrinolytique du sang dans l'athérosclérose

Comme l'ont montré Koudriachov et coll., dans les processus de coagulation un grand rôle revient au système nerveux. On a en ce sens essayé d'obtenir la thrombose coronarienne par action sur le cerveau. Dans certaines expériences, Chkhvatsabaïa (1963) a observé la formation dans le système coronarien d'une thrombose prononcée après excitation de la zone des ventricules latéraux (fig. 60), obtenant ainsi un maillon de plus entre l'atteinte des coronaires et le mécanisme neurogène.

La fig. 61 donne notre schéma de la pathogénie de l'infarctus du myocarde.

* * *

Ainsi, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

1. Dans la pathogénie de l'infarctus, outre le rétrécissement des coronaires par athérosclérose, un rôle important est joué par au moins quatre facteurs : a) le spasme des coronaires ; b) le surmenage du myocarde ; c) les altérations humorales favorisant la thrombose ; d) l'état de la circulation collatérale.

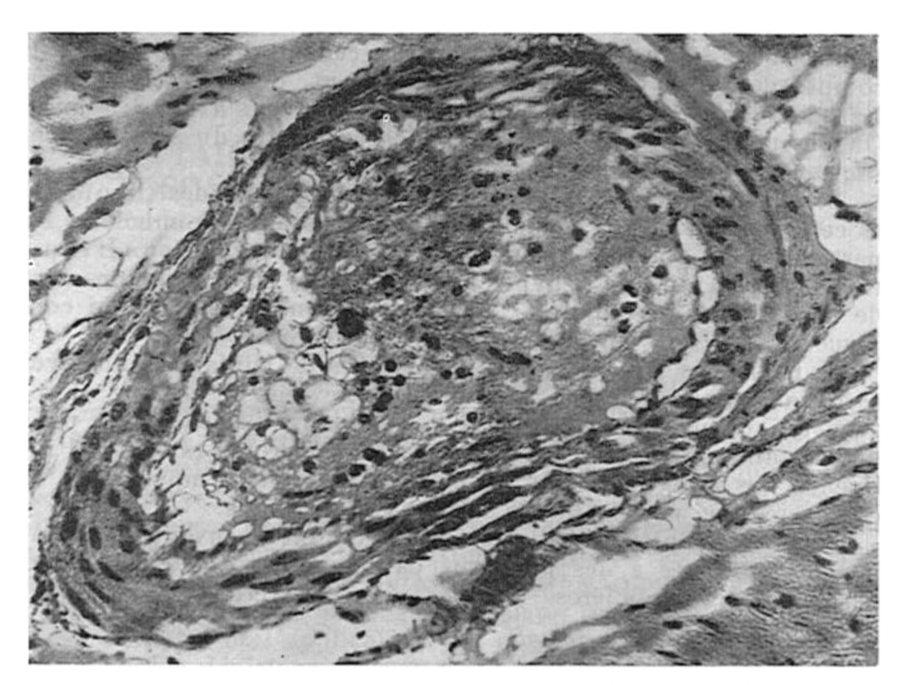


Fig. 60. Thrombus dans la coronaire d'un lapin atteint de lipoïdose et ayant subi des actions neurogènes

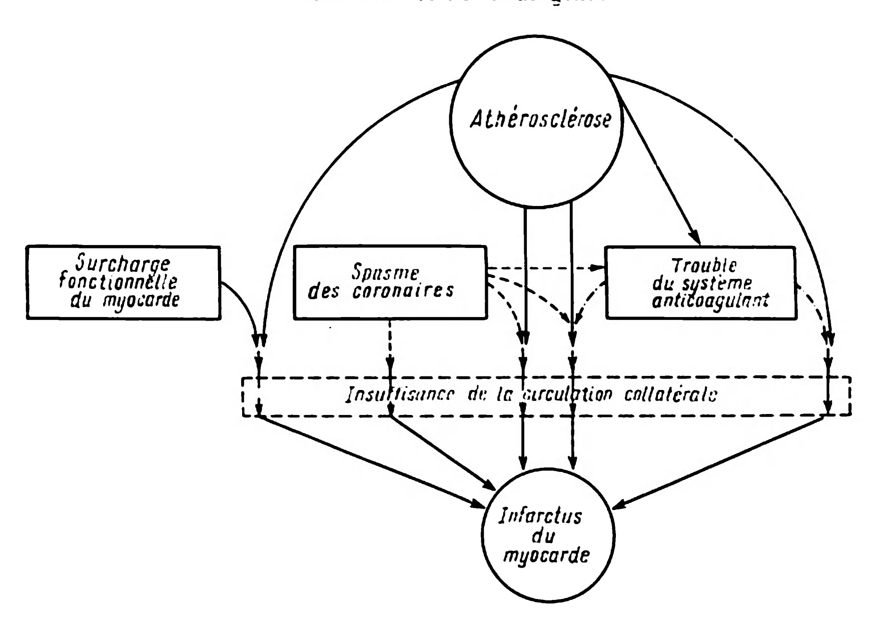


Fig. 61. Schéma de la pathogénie de l'infarctus du myocarde

2. Outre les facteurs favorisant la coagulation, il faut tenir compte de l'état du système anticoagulant, dont l'activité dans l'athérosclérose (tant expérimentale que clinique) s'avère diminuée. On observe, en outre, l'activation des propriétés du sang s'opposant aux inhibiteurs de la coagulation.

3. Il existe une étroite corrélation entre les lipides (lipoïdose) et certaines propriétés coagulantes (tendance aux thromboses). En particulier, la graisse alimentaire stimule la coagulation. L'héparine inhibe la lipémie (l'hypercholestérolémie) et le développement de la lipoïdose vasculaire. L'héparine est une substance qui conjugue des actions antiathérogène et antithrombotique.

4. Parmi les mécanismes pathogéniques de l'infarctus du myocarde, une importance de premier ordre revient au facteur neurogène qui détermine les troubles vaso-moteurs (spasmes) et, dans une certaine mesure, le surmenage du myocarde (en raison de l'influence des catécholamines et de l'innervation sympathique) et qui exerce une vive influence sur la thrombogenèse.

5. Les mécanismes pathogéniques examinés peuvent être également appliqués à des processus pathologiques analogues survenant dans l'athérosclérose d'autres réseaux artériels.

Chapitre VIII

TABLEAU CLINIQUE DES FORMES NOSOLOGIQUES DE L'ATHÉROSCLÉROSE

Athérosclérose des coronaires du cœur

L'athérosclérose des coronaires peut longtemps ne s'accompagner d'aucun symptôme clinique et évoluer donc imperceptiblement. Cette période dite préclinique de la maladie représente la formation de l'athérosclérose vasculaire, à commencer par les troubles métaboliques et vaso-moteurs généraux de l'organisme et les altérations athéroscléreuses déjà formées dans les artères mais ne perturbant pas encore la structure et la fonction de l'organe vascularisé, c'est-à-dire du cœur. Cette évolution asymptomatique de l'athérosclérose coronarienne se prolonge un temps indéterminé et seule la mise au point et l'application sur une large échelle de nouvelles méthodes de dépistage permettront de connaître la durée de cette période préclinique, asymptomatique de la maladie. Ensuite, l'athérosclérose coronarienne se met à retentir sur l'état du myocarde et c'est à partir de ce moment que commence la période des manifestations cliniques. Comme nous l'avons déjà dit au chapitre *Classification*, cette période passe par trois stades consécutifs : a) ischémique et dystrophique, b) thrombonécrotique et c) fibreux. L'athérosclérose coronarienne présente des signes cliniques caractéristiques dont l'apparition est typique de tel ou tel stade, bien qu'ils puissent se rencontrer aussi dans les stades ultérieurs de la maladie. Ces formes cliniques (ou syndromes) de l'athérosclérose coronarienne sont les suivantes : 1) l'angine de poitrine ; 2) l'infarctus du myocarde ; 3) les formes intermédiaires (nécroses microfocales) ; 4) les formes indolentes de l'athérosclérose coronarienne avec trouble du rythme, de la conductibilité et de la contractilité du myocarde ; 5) la cardiosclérose athéroscléreuse (dont l'anévrisme cardiaque).

Cette classification des formes de l'athérosclérose coronarienne répond aux thèses adoptées relativement à cette question en 1962 par le Comité des experts en hypertension et maladies ischémiques du cœur de l'O.M.S. Elle n'est pas parfaite, mais est incontestablement utile sur le plan pratique. L'apparition du premier syndrome caractérise selon notre classification le premier stade de l'athérosclérose coronarienne, bien qu'on l'observe évidemment aussi aux stades plus avancés. Le développement du deuxième syndrome,

comme du troisième, caractérise le deuxième stade de l'athérosclérose coronarienne, bien qu'il soit possible aussi plus tard (au troisième stade mais non au premier). Le quatrième groupe de formes morbides, insuffisamment délimité, correspond à des stades divers de l'athérosclérose coronarienne, en particulier au deuxième et au troisième, le cinquième groupe, au troisième stade.

Angine de poitrine

L'*angine de poitrine* est une des formes cliniques les plus fréquentes de l'athérosclérose coronarienne. Ce syndrome, c'est un fait connu, n'est pas un signe spécifique de la maladie. On le rencontre aussi dans l'aortite syphilitique et dans d'autres atteintes des coronaires de nature infectieuse ou allergique (rhumatisme, périartérite noueuse, thrombo-endartérite du type de la maladie de Bürger, lupus érythémateux aigu disséminé et sclérodermie viscérale), ainsi que dans les troubles mécaniques du flux coronarien, développement de cicatrices d'origine diverse dans le myocarde, sténose mitrale (par suite de compression de la coronaire gauche par l'auricule dilaté de l'oreillette gauche ou rétrécissement de l'orifice de cette artère par des cicatrices formées à la base de la valvule mitrale). Toutefois, le seul facteur mécanique incontestablement ne suffit pas à expliquer l'apparition de l'angine de poitrine dans tous ces cas, puisque le syndrome douloureux n'apparaît pas chez tous les malades de ce genre mais seulement chez un petit nombre d'entre eux et que, d'autre part, il fait souvent défaut en cas d'altérations anatomiques très prononcées.

La fréquence de l'angine de poitrine dans les formes où des altérations morphologiques ne sont pas découvertes dans le système coronarien plaide en faveur de l'importance des facteurs fonctionnels. A cela se rapporte avant tout l'angine de poitrine de nature nerveuse : dans la maladie hypertensive et l'angionévrose psychogène. Dans de nombreux cas, les accès angineux sont de caractère réflexe conditionné. Il faut ranger dans ce groupe l'angine de poitrine réflexe déclenchée par excitation de nerfs périphériques ou de viscères (vésicule biliaire, tractus gastro-intestinal, etc.). On rencontre aussi des cas d'angine de poitrine centrogène (dans les atteintes de la région hypophyso-diencéphalique). Par conséquent, dans la genèse de ce syndrome, le facteur nerveux joue un rôle très grand et même décisif.

Enfin, il faut isoler un groupe d'états dans lesquels l'angine de poitrine est en liaison directe avec des troubles métaboliques : hypoglycémie, hypokaliémie, thyréotoxicose, certaines intoxications (par CO par exemple). A ce groupe s'apparentent les rares cas d'angine de poitrine survenant lors d'effort physique violent (surmenage sportif), d'anémie aiguë, de choc. Apparemment, dans ces conditions ou bien l'afflux de sang, oxygène et autres substances

nutritives au myocarde par les coronaires diminue ou bien le myocarde se trouvant en état de surtension fonctionnelle extrême a besoin d'un apport de sang (et avec lui de produits énergétiques et autres) beaucoup plus important pour exercer son activité.

La cause dominante de l'angine de poitrine est une insuffisance aiguë (par accès) d'irrigation sanguine du myocarde, en d'autres termes, une insuffisance coronarienne absolue ou relative. Plus exactement, il s'agit d'une non-concordance passagère (aiguë) entre l'irrigation sanguine du myocarde par les coronaires et le besoin que celui-ci en ressent au moment donné. Cette non-concordance peut être provoquée soit par une diminution de l'apport en sang, le myocarde en éprouvant un besoin normal, soit par un besoin accru d'irrigation sanguine du myocarde par des vaisseaux fonctionnant normalement, soit encore par affaiblissement de l'afflux sanguin dans un myocarde qui en éprouve un besoin accru. Le plus souvent, c'est la troisième variante qui est à la base de l'apparition du syndrome.

Il fut un temps où l'on a beaucoup discuté pour savoir s'il y avait à l'origine de l'angine de poitrine un mécanisme pathogénique unique ou s'il existait différentes formes d'angine de poitrine (des « angines de poitrine »). Pletnev a différencié les formes diverses d'angine de poitrine d'après l'étiologie et la pathogénie, entre autres les formes nerveuse et scléreuse, et a souligné qu'il existe deux phénomènes également propres à l'une et à l'autre, c'est la douleur et la mort. On ne peut pas ne pas reconnaître que l'angine de poitrine nerveuse vaso-motrice est due à une insuffisance coronarienne aiguë, de même que la sténocardie par occlusion d'un vaisseau ou la sténocardie par surmenage musculaire du cœur. La dispute entre les tenants d'une opinion (que l'angine de poitrine a pour base dans les différents cas un mécanisme unique) et les tenants de l'autre (que selon les cas l'angine de poitrine est provoquée par des mécanismes pathogéniques différents) est, selon nous, purement formelle. Dans tous les cas, le facteur immédiat conduisant à l'angine de poitrine est le même (une non-concordance aiguë entre l'apport de sang et le besoin ressenti par le myocarde), mais les facteurs initiaux, plus éloignés conduisant à ce résultat final, diffèrent. Ils sont au moins au nombre de trois : a) un rétrécissement anatomique du lit coronarien, b) un trouble fonctionnel de la circulation coronarienne et c) des troubles métaboliques ayant pour conséquence une insuffisance des échanges dans le myocarde.

L'angine de poitrine est-elle plus fréquemment provoquée par l'athérosclérose que par quelques autres altérations des coronaires ? Nous disposons sous ce rapport de matériaux anciens et nouveaux. Heberden et Potain, les fondateurs de la théorie de l'angine de poitrine, la considèrent comme un signe d'artériosclérose cardiaque. Blumgart (1951), cardiologue américain, fait connaître qu'étudiant le cœur de 177 malades morts au cours d'un accès angineux, il a observé dans 90% des cas le rétrécissement ou l'occlusion des coronai-

res athéroscléroséés (il découvrait alors un réseau dense d'anastomoses, réaction aux modifications athéroscléreuses du lit coronarien) ; dans 10 % des cas, ces altérations manquaient, il notait alors hypertension artérielle, hypertrophie cardiaque ou atteintes valvulaires (chez ces malades, selon l'auteur, le syndrome douloureux était provoqué par une insuffisance coronarienne relative). Vovsi a fait part, au XIVe Congrès soviétique de thérapeutique, de données qui faisaient apparaître que sur 1 500 cas d'angine de poitrine, 1 250 malades souffraient d'athérosclérose coronarienne et 250, d'hypertension sans athérosclérose prononcée ou d'autres processus morbides (cause de sténocardie). Ainsi, dans la très grande majorité des cas, l'angine de poitrine est un syndrome propre aux athéroscléreux. Lenègre et coll. (1958) ont recherché les altérations anatomiques dans les coronaires lors d'angine non compliquée d'infarctus du myocarde. Dans tous les cas autopsiés (70), ils trouvèrent une athérosclérose prononcée des coronaires (avec dans la moitié des cas hypertension artérielle). Les auteurs en concluent que l'angine de poitrine se conjugue presque toujours à une sténose ou oblitération de nature athéroscléreuse (ce qui les incite à une extrême réserve par rapport au rôle éventuel d'un spasme comme cause de l'accès). Les données de Lenègre se rapportent non seulement à l'angine d'effort mais aussi à l'angine de décubitus.

Il fut un temps où la différenciation de ces deux formes servait de base à la distinction de l'angine de poitrine organique et fonctionnelle. L'apparition d'accès angineux pendant la marche s'expliquait aisément par la non-concordance survenant dans ces conditions entre le besoin d'irrigation sanguine du myocarde, augmenté par le mouvement, et la possibilité d'apport de sang dans le myocarde et avec lui d'oxygène et autres substances énergétiques, limitée quand les coronaires sont athéroscléroséés. On n'avait semblait-il pas besoin d'autres facteurs pour expliquer le phénomène. L'apparition de l'angine de poitrine dans les conditions de repos (souvent en raison d'une surtension nerveuse, ainsi que pendant le sommeil étant donné la vagotonie propre à cet état) paraissait incompréhensible du point de vue du rétrécissement athéroscléreux lui-même et exigeait l'intervention d'autres facteurs pathogéniques, entre autres d'un spasme vaso-moteur. Actuellement, il est admis que l'angine de décubitus est d'un pronostic plus grave et passe souvent à l'infarctus du myocarde ; à l'autopsie des personnes qui en avaient souffert, on découvre une athérosclérose sténosante des coronaires. On émet même l'opinion que c'est cette angine de poitrine qui, surtout sous forme d'accès, caractérise les nécroses en foyers (micro-infarctus). Mais dans l'angor pectoris même, les efforts nerveux ou les troubles réflexes jouent habituellement un très grand rôle : les accès apparaissent dans les périodes de stress nerveux, d'instabilité émotionnelle et psychique liée à des traumas psychiques récemment éprouvés, etc. Par conséquent, nous sommes en droit d'estimer que l'athérosclérose

sert de cause ou de terrain aux deux formes d'angine et que la survenue d'accès dépend non seulement d'une ischémie par sclérose mais aussi de facteurs complémentaires (de l'état du myocarde, d'influences vaso-motrices) et ce d'autant plus que les deux formes d'angine sont souvent associées. Par la suite, des crises d'angine de décubitus, plus graves quant à la formation possible de nécroses, viennent s'ajouter à l'angine d'effort plus légère et dont les malades avaient longtemps souffert jusque-là.

Si l'angine d'effort trouve son explication la plus simple dans une disproportion entre l'apport de substances nutritives au myocarde par les artères sclérosées et rétrécies et les besoins qu'éprouve celui-ci lors d'un effort physique, on ne peut jusqu'à présent considérer la pathogénie des accès nocturnes comme pleinement déchiffrée et la référence à ce dicton médical que la « nuit est le règne du nerf vague» aide surtout parce que souvent « nous plaçons des mots quand les notions nous manquent » (Gœthe), d'autant plus que les accès nocturnes s'accompagnent fréquemment d'un effet émotionnel particulier, la peur de mourir. Il est possible que les sensations sous-corticales de danger viscéral (cardiaque dans le cas présent) — de menace de mort — surviennent tout d'abord sous forme de signaux « obscurs » de peur de mourir, équivalents des phénomènes douloureux (cela plus encore en état d'inhibition hypnique), mais ensuite s'ajoute une douleur manifeste qui réveille les malades.

Peut-on admettre que la nuit la disproportion entre l'afflux de sang par les coronaires sclérosées et le besoin du myocarde se manifeste plus fortement ? Il semblerait que, pendant le sommeil, on se repose et que tous les processus physiologiques se déroulent à un niveau plus faible. Et le cœur n'en est-il pas soulagé dans une certaine mesure ? Cependant, durant le sommeil le cœur continue de fonctionner, quand effectivement certains organes et appareils (musculaire, digestif) cessent plus ou moins complètement leur travail. Par conséquent, l'intensité de la circulation sanguine et le niveau du métabolisme général, fortement diminués pendant le sommeil, peuvent créer (si, bien sûr, le lit coronarien est rétréci par athérosclérose ou autres altérations vasculaires) une certaine disproportion dans la nutrition du cœur qui, lui, ne s'arrête pas de fonctionner. C'est ce conflit qui engendre dans les conditions d'ischémie athéroscléreuse des signaux centripètes se traduisant par la peur de mourir et la douleur angineuse.

La composante neurogène de l'angine de poitrine se manifeste particulièrement dans les accès répétés. On rencontre des exemples de crises angineuses dans l'athérosclérose coronarienne survenant chaque fois dans les mêmes conditions externes que le premier accès (chez un chef d'orchestre lors de l'exécution du même morceau musical, chez un orateur lors d'une réunion dans un même établissement, chez une personnalité publique dans un même environnement, chez un scientifique au cours d'une intervention habituelle, chez des

malades dans la même rue et à la même heure, etc.). De tels cas disent la grande importance des réflexes conditionnés dans la provocation des accès angineux. On peut admettre dans l'angine de poitrine la formation, comme le suppose Tchernogorov (1954), d'un foyer dominant dans le système nerveux central d'après la théorie de Vvédenski-Oukhtomski. Le caractère stéréotypé et la répétition des accès dans certaines conditions militent en faveur d'une notion de ce genre. Chez les malades ayant une composante névrotique prononcée, l'angine de poitrine psychogène peut prédominer à tel point que les conditions typiques de son apparition s'estompent, sans parler même du fait que le syndrome angineux en soi n'est pas aussi net et défini qu'à l'ordinaire. Ce dernier trait s'observe souvent chez les femmes lors de la ménopause, quand il n'est pas facile d'établir la cause réelle des algies précordiales vagues atypiques dont se plaignent les malades, ou bien chez les personnes « douillettes », craignant une « sclérose cardiaque » et qui s'imaginent l'avoir et croient ressentir des douleurs précordiales d'origine psychonévrotique.

L'activité nerveuse supérieure chez les malades atteints d'athérosclérose coronarienne a été étudiée à l'Institut de Thérapeutique par Ianouchkévitchous (1956) et Zamyslova (1958). Les données obtenues ne sont pas tout à fait identiques, mais en tout cas, on observe chez de tels malades d'incontestables dérèglements neurovasculaires d'un caractère réflexe conditionné.

Le syndrome angineux est bien connu des médecins. Ce sont des douleurs constrictives, contondantes, survenant par accès dans des conditions déterminées : pendant la marche (dans la rue), habituellement juste après la sortie (après le petit déjeuner, au passage du chaud au froid), douleurs qui obligent à s'arrêter et qui cessent dès qu'on s'arrête pour recommencer lorsqu'on se remet en marche (surtout rapide) ; elles sont plus fréquentes quand il gèle, quand le vent souffle à votre rencontre, quand on marche après un repas ; lors de marche en local fermé, elles ne se manifestent presque jamais. Les douleurs peuvent survenir à l'occasion d'autres efforts physiques violents, ainsi que sous l'influence d'émotions vives, de stress nerveux et pendant le sommeil. Elles sont rétrosternales, plus rarement précordiales, irradient dans l'épaule et le bras gauches, dans la moitié gauche du visage et du cou, mais souvent également à droite. Quelquefois l'irradiation est d'un caractère particulier (dans les dents si elles avaient déjà fait mal auparavant, dans les oreilles, la langue). Le caractère constant de l'irradiation est typique, bien qu'elle varie suivant les malades. Les douleurs passent en 1 ou 2 minutes après absorption de trinitrine (ou d'autres nitrites) et de vaso-dilatateurs ; elles cessent quand on réchauffe le corps, etc.

La présence de zones douloureuses de Head-Zakharine est caractéristique (suivant les lois des réflexes viscéro-sensoriels), quelquefois aussi la dureté des muscles dans la région du cœur (réflexes

viscéromoteurs) et des réactions végétatives réflexes: ralentissement du pouls, pâleur, sueur froide, crise urinaire, etc. A l'examen physique objectif, dans les cas d'angine récente, non précédée d'anamnèse cardiaque, habituellement on ne relève pas d'écarts par rapport à la normale du côté du cœur, bien qu'on puisse observer parfois des modifications des bruits cardiaques et des extrasystoles.

Les investigations instrumentales en laboratoire dans l'angine de poitrine, quand elle est la manifestation du premier stade de l'athérosclérose coronarienne, ne permet de déceler que de petits écarts par rapport à la norme. Ainsi, l'électrocardiogramme montre ordinairement un complexe *QRS* inchangé, un segment *ST* périodiquement déprimé n'est pas rare, cette dépression devient de plus en plus marquée (signe de l'ischémie du myocarde). On observe périodiquement l'inversion de l'onde *T*, elle aussi de plus en plus prononcée à mesure que la maladie progresse (Doroféeva). Sur les tracés enregistrés après l'effort (épreuve de Mac Master), ces modifications sont plus fréquemment découvertes et plus nettes. Ces anomalies coïncident avec les périodes d'accès ; dans les moments d'accalmie, l'électrocardiogramme redevient normal. Il reflète, c'est évident, des processus dystrophiques du myocarde liés à des états ischémiques aigus. Si l'angine de poitrine est le symptôme d'athérosclérose coronarienne plus avancée, c'est-à-dire si elle apparaît en présence d'altérations du myocarde plus stables et plus profondes, les anomalies électrocardiographiques sont évidemment plus prononcées et plus durables (voir plus loin).

Au premier stade de l'athérosclérose coronarienne, l'angine de poitrine ne cause pas d'ordinaire de préjudice notable à la contractilité du myocarde, aussi n'observe-t-on pas en général de signes d'insuffisance cardiaque.

Selon les observations des collaborateurs de l'Institut de Thérapeutique Pouchkar (1961), Vinogradova (1962) et d'autres, l'hémodynamique ne subit pas de troubles au cours de cette période. Ainsi, le débit cardiaque (d'après la méthode de Steward-Hamilton) n'est pas modifié, de même que la vitesse circulatoire (selon la méthode au sodium radioactif). Le rhéocardiogramme varie peu. A l'analyse phasique des contractions cardiaques, on note une tendance à la diminution de la phase de tension et à l'allongement de la phase d'expulsion. L'examen ballistocardiographique a permis d'obtenir des résultats de plus grande valeur. Starr (1952), un des créateurs de cette méthode, estime que les variations du ballistocardiogramme se rencontrent lors même d'athérosclérose coronarienne latente ne se manifestant ni par angine de poitrine ni par autres signes cliniques. Scarborough (1952) et coll. regardent la ballistocardiographie comme un procédé permettant de dépister l'athérosclérose coronarienne asymptomatique ; dans l'angine de poitrine, cette méthode met très souvent en évidence des écarts nets. Erina à l'Institut de

Thérapeutique, puis d'autres cliniciens soviétiques, Rakhline (1957). Guefter (1959), Toumanovski (1959), lui ont également donné une appréciation en ce sens favorable.

Infarctus du myocarde

Le syndrome clinique de l'*infarctus du myocarde* décrit pour la première fois par Obraztsov et Strajesko, en 1909, et plus tard, en 1912, par l'Américain Herrick ressemble au début à l'angine de poitrine parce que, le plus souvent, il commence par un *état angineux*. Dans l'infarctus du myocarde les douleurs ont le même caractère que dans la sténocardie, mais se distinguent généralement par une durée prolongée (au lieu de quelques secondes ou de quelques minutes, des heures et même des jours entiers) et par une intensité plus grande. Il est vrai qu'on connaît des cas d'infarctus qui évoluent avec des sensations douloureuses assez faibles ou même sans douleurs (infarctus indolores). Par conséquent les douleurs, tout en étant un élément important du tableau clinique de l'infarctus du myocarde, ne sont pas obligatoires. Dans l'infarctus du myocarde confirmé à l'autopsie, les douleurs, selon nos données, se rencontrent dans 92 % des cas. En réalité, dans chaque accès angineux grave nous ne pouvons pas prévoir s'il se terminera rapidement (dans ce cas il n'y a généralement pas d'infarctus du myocarde) ou si, se renforçant et se prolongeant, il ne passera pas à l'état angineux (et dans ce cas un infarctus du myocarde est observé). L'effet sédatif de la trinitrine donne à ce sujet quelques renseignements : il est notoire qu'une crise angineuse ordinaire cesse quelques minutes après la prise de trinitrine (ou d'autres vaso-dilatateurs), alors que ce remède n'agit pas sur l'état angineux de l'infarctus du myocarde.

Il découle de ce qui précède que la différence entre les crises angineuses et l'état angineux de l'infarctus réside dans la réversibilité des processus pathologiques, cause directe du syndrome douloureux. Dans l'angine de poitrine, ces processus sont de courte durée et l'insuffisance coronarienne aiguë qu'ils provoquent passe rapidement. Dans l'état angineux, les altérations responsables de l'insuffisance coronarienne aiguë sont irréversibles et c'est seulement avec le temps qu'elles sont compensées plus ou moins par d'autres mécanismes physiologiques. La pathogénie de l'état angineux et de l'angine de poitrine est en réalité la même, les facteurs pathogéniques sont seulement plus intenses et plus durables dans le premier cas.

Une question, liée à ce que nous venons de dire, se pose, celle de savoir s'il n'y a pas de cause supplémentaire n'ayant pas d'importance dans l'angine de poitrine, mais qui joue peut-être un rôle dans la genèse de l'infarctus du myocarde. Cette cause est un thrombus se formant dans les coronaires. L'infarctus du myocarde est jusqu'à nos jours considéré par beaucoup comme le résultat d'une thrombose aiguë des coronaires. Cette notion permet de délimiter en

principe l'angine de poitrine (dans laquelle on n'observe pas de thrombose coronarienne) de l'infarctus du myocarde, conséquence d'une occlusion définitive de la lumière coronarienne par des masses thrombotiques.

Nous avons indiqué plus haut que la thrombose coronarienne tout en étant assez fréquente dans l'infarctus du myocarde n'était pas toujours obligatoire (dans 30 % des cas d'infarctus on ne trouve pas de thrombus dans les coronaires). De plus, elle se produit plus tard. Aussi ne saurait-on ramener l'infarctus à la thrombose des coronaires. Il est en outre manifeste que la thrombose perd de son importance universelle dans la délimitation des formes d'insuffisance coronarienne aiguë qui sont à la base de l'angine de poitrine et de l'infarctus du myocarde. Selon Davydovski, le thrombus des coronaires d'ordinaire n'est pas la cause mais la conséquence de leur oblitération. On ne saurait nier que l'oblitération coronarienne puisse être dans certains cas provoquée précisément par un thrombus. Cela est d'autant plus évident que le bouchon thrombotique formé dans le secteur athérosclérosé et rétréci de la coronaire (ou dans le secteur de son spasme prolongé) doit dans une forte mesure aggraver l'insuffisance coronarienne aiguë, la transformer en occlusion coronarienne de durée plus ou moins longue. Ainsi, la formation d'un thrombus dans l'athérosclérose coronarienne est bien réellement le signe qualitatif essentiel qui distingue la pathogénie de l'infarctus du myocarde de celle de l'angine de poitrine.

Le degré d'athérosclérose, la formation de grandes plaques athéroscléreuses stratifiées faisant saillie dans la lumière de la coronaire et l'obstruant sont d'une grande importance dans la genèse de l'infarctus du myocarde. Quelquefois, un certain intérêt revient à l'occlusion du vaisseau par une masse friable quand les plaques athéromateuses se désagrègent, ou à l'hémorragie dans la paroi de l'artère atteinte causée par ulcération de foyers athéromateux quand l'hématome forme une proéminence sous l'intima artérielle.

L'*infarctus du myocarde indolore* ne diffère pas de l'infarctus douloureux par le mécanisme de son évolution. Les facteurs responsables de l'insuffisance coronarienne dans la sténocardie et l'état angineux figurent également ici. Les causes de l'absence de syndrome douloureux dans les cas correspondants sont variables. Premièrement, l'oblitération des coronaires peut se développer lentement (sur plusieurs semaines) et l'ischémie stimule alors la formation d'une circulation collatérale comme nous l'avons vu plus haut. Dans de tels cas, il n'y a pas transition brusque entre une irrigation sanguine suffisante de la région intéressée du myocarde et sa cessation temporaire ou définitive. Deuxièmement, le maintien de l'intégrité et de la réactivité des éléments nerveux du muscle cardiaque transmettant les influx à la sphère sensorielle du système nerveux est la condition essentielle pour qu'apparaisse un syndrome douloureux. Reconnaître que les terminaisons nerveuses sensitives douloureuses

se trouvent dans le myocarde (ou dans le réseau nerveux périartériel) ou ne pas le reconnaître mais expliquer l'apparition de douleurs par un réflexe viscéro-sensoriel, c'est une autre question. Quoi qu'il en soit, dans le muscle cardiaque souffrant d'une pénurie de sang et de substances nutritives, doivent se produire des processus déterminés dont l'information est transmise par des récepteurs nerveux. Les douleurs angineuses n'apparaissent que lorsque ces récepteurs sont indemnes et conservent intacte leur fonction. Dès qu'ils la perdent, elles ne se produisent plus malgré la réalisation des conditions requises. Il est possible que les récepteurs perdent leur fonction sous l'influence de l'anoxie ou que des altérations dégénératives nécrotiques et cicatricielles du myocarde entraînent leur atrophie ou leur destruction dans les secteurs atteints. L'expérience montre que la forme indolore de l'infarctus est ordinairement observée chez les malades ayant souffert longtemps de troubles cardiaques et présentant, avant que survienne l'infarctus, un certain degré d'insuffisance cardiaque.

Il faut enfin signaler une troisième cause, avancée autrefois pour expliquer l'évolution sans douleurs de l'insuffisance coronarienne aiguë. On a émis l'hypothèse que l'apparition de douleurs dans l'oblitération coronarienne était due à une « crampe du myocarde » (Danielopolu), ce sont ces réactions musculaires qui étaient considérées comme la source d'un réflexe viscéro-sensoriel. Il est évident que de telles réactions motrices de la part des fibres musculaires de la zone d'ischémie ne sont possibles que lorsque la capacité fonctionnelle du cœur est intacte, et qu'elles doivent disparaître en état de forte anoxie, de dégénérescence ou de cicatrisation. De ce point de vue, l'ischémie aiguë dans l'oblitération coronarienne ne doit s'accompagner de douleur que les premiers temps, avant la formation de nécrose ; dès que la nécrose survient, la douleur doit passer, comme cela s'observe dans la clinique de l'infarctus du myocarde. Mais en même temps, on comprend que le syndrome douloureux soit absent dans les cas où l'infarctus apparaît dans un myocarde déjà atteint : dans de tels cas, tout au début de l'exsanguination partielle du myocarde, on n'observe pas cette réaction musculaire qui est à l'origine du réflexe viscéro-sensoriel.

Cette théorie ingénieuse n'est pourtant pas confirmée par les faits, puisqu'on n'a pas encore enregistré jusqu'à présent de crampes du myocarde dans l'état angineux. L'expérience de tous les jours démontre l'existence d'une douleur ischémique mais non pas celle de crampes. Si au moyen du brassard d'un appareil de Riva-Rocci on serre le bras d'un patient au niveau de l'épaule, on provoque une ischémie de la partie distale du bras avec vive douleur dans celle-ci, mais on ne constate pas de crampes (en tout cas, elles ne sont pas obligatoires).

Du point de vue clinique, l'infarctus du myocarde trahit, dans la plupart des cas, des altérations chroniques du système coronarien

et du myocarde. L'infarctus évolue d'autant plus souvent sans douleurs qu'il survient plus tard dans le cours du développement de l'athérosclérose coronarienne.

Evans et Sutton (1956) ont élucidé les conditions dans lesquelles l'infarctus du myocarde survient sans douleurs après observation de 70 malades. Parmi les facteurs déterminant l'évolution indolore, ces auteurs placent au premier plan la fibrillation auriculaire et la tachycardie paroxystique (21 malades). Ils estiment que la fibrillation auriculaire et la tachycardie font obstacle de quelque façon à l'apparition de la sténocardie. La deuxième condition est l'insuffisance cardiaque fonctionnelle (elle apparaît souvent dès le début de l'infarctus, surtout chez les malades ayant souffert antérieurement de maladie hypertensive). En outre, il n'y a pas de douleurs lorsque l'infarctus est de dimensions réduites, particulièrement quand il se développe lentement et que la zone d'ischémie reste circonscrite par suite de la réaction des collatérales.

L'infarctus du myocarde peut commencer par une *forte dyspnée* (pseudo-asthme cardiaque). La variante asthmatique de l'infarctus n'est habituellement pas accompagnée de douleurs. L'explication que nous venons de donner de la forme indolore de la maladie permet de comprendre pourquoi au lieu de douleurs angineuses c'est une dyspnée qui apparaît. Dans l'infarctus du myocarde la suffocation est due à une insuffisance aiguë de la contractilité cardiaque et à la chute tensionnelle qui en découle. Le résultat en est une augmentation de l'hypoxémie. Celle-ci retentit sur le pouvoir oxydo-réducteur du myocarde des deux moitiés du cœur. Ainsi, l'insuffisance ventriculaire gauche peut devenir une insuffisance cardiaque totale, ce qui aggrave généralement l'état pseudo-asthmatique.

Quelquefois, l'état asthmatique se substitue à l'état angineux. Ceci a lieu quand l'ischémie ayant fait naître le syndrome douloureux se termine par la nécrotisation rapide d'une vaste zone du myocarde et que se déclare une insuffisance aiguë du ventricule gauche. On ne saurait dans ces cas considérer l'alternance de la douleur et de la blockpnée comme une alternance d'équivalents de troubles coronariens (phase d'ischémie et phase de lésion nécrotique du myocarde). Le pseudo-asthme n'apparaît que dans les infarctus étendus ou dans ceux qui se développent sur un terrain d'altérations myocardiques chroniques (cardiosclérose). Dans ces derniers cas, le pseudo-asthme cardiaque en soi ne parle pas de l'étendue de l'infarctus (il peut être petit). Dans l'un ou l'autre cas, l'apparition du blockpnée au lieu de sténocardie ou la substitution de l'asthme à la sténocardie assombrissent fortement le pronostic. Plus l'athérosclérose coronarienne est étendue, plus le muscle cardiaque est donc lésé et moins il y a de chances que se développe une circulation collatérale, plus la forme asthmatique de l'infarctus du myocarde est fréquente.

L'infarctus du myocarde peut commencer par des manifestations cliniques diverses masquant souvent le caractère réel de la maladie

et créant des difficultés supplémentaires. Parmi celles-ci on distingue la *variété* dite *abdominale*. Comme on sait, Obraztsov et Strajesko qui décrivirent le tableau clinique de la maladie avaient encore isolé, à côté des formes douloureuse et asthmatique, une forme gastralgique. Le syndrome abdominal se compose de douleurs dans l'abdomen, de météorisme, de parésie intestinale, de constipation, quelquefois de vomissements et de nausées. Les douleurs ont le même caractère que dans l'état angineux, mais elles sont concentrées à l'épigastre (quelquefois, elles ne font qu'irradier dans cette région, d'autres fois, elles paraissent y prendre naissance). Leur caractère violent dans le contexte des autres troubles exposés plus haut est parfois cause d'un faux diagnostic de catastrophe abdominale : perforation d'un ulcère gastro-duodénal, appendicite, intoxication alimentaire, etc. Un malade de 32 ans, ajusteur, fut hospitalisé pour de violentes douleurs dans l'épigastre supérieur (celles-ci se prolongèrent plusieurs heures), tympanite accentuée et vomissements ; on lui fit d'urgence une radioscopie pour exclure une perforation d'ulcère. Bien qu'on n'eût pas trouvé de gaz dans la cavité abdominale, on plaça le malade sur la table d'opérations et un des plus éminents chirurgiens de Léningrad ayant diagnostiqué une pancréatite aiguë s'apprêtait à l'opérer, mais il n'en eut pas le temps : le malade mourut dans d'atroces douleurs. A l'autopsie, on découvrit des plaques d'athérosclérose dans un gros rameau de la coronaire droite et une vaste nécrose commençante de la paroi postérieure du cœur. Cet exemple montre que la forme abdominale est, comme le souligne également Popov (1955), observée surtout dans l'atteinte de la paroi postérieure, bien qu'elle puisse se rencontrer aussi dans d'autres localisations du processus.

Cette variété peut prendre un *aspect hépatique* et s'accompagner de douleurs dans l'hypocondre droit rappelant la colique hépatique. Botkine avait déjà signalé une relation entre la colique hépatique et les phénomènes cardiaques. Il avait remarqué que la colique hépatique était souvent suivie d'une crise angineuse. Nul doute que la réciproque soit vraie : la sténocardie peut simuler la colique hépatique, puisque, dans certains cas, les douleurs angineuses peuvent irradier dans le foie. Dans ces conditions, la transmission des sensations douloureuses se fait du cœur vers les zones hépatiques de Head-Zakharine, déjà sensibilisées par des algies provenant du foie (d'après le principe de la dominante ou des réactions résiduelles). Enfin, l'apparition simultanée des deux douleurs chez des malades souffrant des deux maladies est aussi possible. Botkine, par exemple, était atteint à la fois de lithiase biliaire et d'athérosclérose coronarienne. Il se peut que l'irradiation des douleurs dans l'hypocondre droit lors d'infarctus du myocarde soit également fonction de la localisation de l'infarctus (dans le cœur droit ?). L'irradiation hépatique de la douleur peut survenir en cas d'un foie cardiaque. Enfin, dans nombre de cas, on ne saurait exclure une dyscinésie réflexe de l'appareil biliaire provoquée, chez les malades qui y sont prédisposés, par cette

violente réaction neurovégétative générale qui se déclenche parfois au début d'un accident coronarien.

Souvent, l'apparition de l'infarctus du myocarde s'accompagne de *phénomènes neurocérébraux* très accusés (vertige, syncope, surexcitation ou dépression, vomissements d'origine cérébrale, céphalée). Dans nombre de cas, le début de la maladie est marqué par une grande ressemblance avec l'ictus apoplectique : torpeur, obnubilation, troubles de la motricité (parésies, parfois même paralysies des membres) ou des centres bulbaires (avec troubles de la parole et de la vue). Ces formes « cérébrales » de l'infarctus aigu peuvent être prises pour des atteintes primitives du cerveau.

Une telle variété de l'infarctus du myocarde a souvent été discutée dans les ouvrages scientifiques. On a proposé à ce sujet diverses explications. Certains auteurs jugent possible la coïncidence dans le temps de deux exacerbations de l'athérosclérose indépendantes l'une de l'autre : dans les coronaires et dans les vaisseaux cérébraux, avec pour conséquence la combinaison de l'infarctus et de l'ictus apoplectique. Il se peut que l'apparition simultanée de thromboses dans des vaisseaux lésés du cœur et du cerveau y soit pour quelque chose (Wright). D'autres soulignent l'importance de troubles vasomoteurs affectant à la fois les coronaires et les vaisseaux cérébraux et supposent que leur spasme conjugué joue un rôle. Le caractère systémique de l'athérosclérose, les réactions générales humorales (thrombose) et vaso-motrices (spasme) pourraient évidemment parler en faveur de ces vues.

Enfin, l'attention est attirée par le rôle du *choc* et du *collapsus* qui accompagnent si souvent l'infarctus du myocarde. La circulation cérébrale doit alors être perturbée considérablement, ce qui peut entraîner l'effondrement de telles ou telles fonctions du cerveau. On a insisté sur l'importance de l'hypoxie liée à l'insuffisance cardiaque aiguë. Dans une certaine mesure, les accidents cérébraux peuvent être qualifiés de réflexes (Tételbaum, 1958). Il est difficile de dire quelle est de ces deux explications la mieux fondée ; il est possible que selon les cas, la pathogénie des troubles cérébraux diffère. A l'examen histopathologique du cerveau de personnes ayant succombé à un infarctus du myocarde, Mélikova découvrit de multiples altérations. Dans certains cas, outre l'athérosclérose des artères cérébrales et les signes de congestion cardiaque, elle constata de petites hémorragies, ainsi que des foyers ischémiques dans certaines parties du cerveau ; elle ne trouva ni thrombus ni hémorragies importantes dans le cerveau.

Dans l'infarctus du myocarde le point primordial pour la clinique est le syndrome de l'*insuffisance cardio-vasculaire* aiguë ou *collapsus cardio-vasculaire* (on parle habituellement de choc). Il peut apparaître dès les premières heures de la maladie ou survenir plus tard (mais ordinairement au cours des premiers jours). C'est une tâche assez complexe de définir sa nature, étant donné qu'il n'est pas

de limites suffisamment nettes entre les notions de «choc», «collapsus» et «insuffisance cardio-vasculaire aiguë» du point de vue non seulement de la terminologie mais aussi de la nature même de ces états. Il faut considérer le choc comme un phénomène réflexe. Tout au début, il s'accompagne d'une élévation passagère de la tension artérielle et de symptômes généraux de surexcitation (phase d'éréthisme). Dans l'infarctus du myocarde, le choc est dû à de violentes douleurs angineuses. Les observations de nombreux cliniciens (Lang et d'autres) confirment la hausse de la tension artérielle au cours des premières heures de la maladie, dans les périodes de douleurs cardiaques. Cet éréthisme nerveux est alors jugulé par la peur de mourir qui inhibe les influx moteurs. Puis le tableau change, les malades deviennent faibles, prostrés même ; la tension artérielle baisse fortement, la masse du sang circulant diminue, une sueur froide perle, les membres s'engourdissent, un frisson et du tremblement apparaissent, la température tombe. En général, le pouls est accéléré, déprimé. Cet état est ordinairement appelé collapsus. Dans l'infarctus aigu du myocarde, le collapsus se rencontre habituellement quand la lésion cardiaque est étendue, bien qu'il n'y ait pas correspondance complète entre la grandeur de l'infarctus et la tendance au collapsus. Ce dernier ne serait-il pas la conséquence directe d'un choc préliminaire ?

La chose est probablement possible dans certains cas, étant donné que le choc fait place à une phase d'inhibition du système nerveux, à la chute de la tension artérielle et à la diminution de la masse du sang circulant. Mais le principal facteur conduisant au collapsus est non pas le choc dû à la douleur mais l'insuffisance cardiaque et vasculaire aiguë.

L'insuffisance cardiaque aiguë est le résultat direct de l'infarctus du myocarde. Le muscle cardiaque est incapable de propulser à chaque systole une quantité de sang suffisante dans l'aorte, la tension artérielle baisse, la masse du sang circulant diminue, l'anoxémie s'installe : c'est le collapsus cardiogène. On a effectué présentement de nombreuses recherches sur le débit systolique du cœur dans l'infarctus (Gilbert, Goldberg, Griffin, 1954 ; Vinogradov et coll., 1962). Dans l'infarctus du myocarde expérimental on s'est également livré à des évaluations de ce genre. Toutes montrent unanimement une diminution notable du débit cardiaque dans cette affection et cette diminution précède la chute de la tension artérielle, c'est-à-dire le collapsus ; donc ce dernier est la conséquence de la défaillance cardiaque (et non le contraire). L'insuffisance cardiaque aiguë peut provoquer aussi une hypostase pulmonaire et de la suffocation, comme nous l'avons dit plus haut. La tension artérielle atteint parfois des chiffres très bas, le pouls devient filiforme. Il semble qu'en raison de la diminution du débit cardiaque et de l'anoxémie, le tonus vasculaire à la périphérie soit abaissé : l'appareil vasculaire paraît perdre sa capacité compen-

satrice de réagir à cette diminution par un renforcement de sa contraction tonique. A l'examen de la résistance périphérique, on obtient des valeurs qui obligent à reconnaître qu'il n'y a, dans ces conditions, qu'insuffisance vasculaire relative (c'est-à-dire insuffisance de la réaction tonique des parois vasculaires).

La composante vasculaire de l'insuffisance circulatoire aiguë oblige à admettre aussi la possibilité d'une influence toxique des produits histaminiques de la nécrose du tissu myocardique sur les parois des fins vaisseaux.

Des râles hypostatiques dans les poumons, une toux suffocante et, enfin, l'*œdème pulmonaire* avec expectoration d'écume sanglante sont caractéristiques des formes graves du collapsus cardiogène dans l'infarctus du myocarde. La pression veineuse augmente alors et le foie est agrandi par stase. Ce dernier fait est plus souvent observé dans l'infarctus du ventricule droit ou des piliers du cœur, lequel conduit à une insuffisance fonctionnelle des valvules atrio-ventriculaires.

La stase sanguine est surtout observée dans les infarctus répétés, sur un terrain d'anciennes altérations myocardiques cicatricielles. Elle apparaît ordinairement non au cours des premiers jours de l'infarctus mais à une période plus tardive.

Une manifestation fort typique de la maladie est la *chute de la tension artérielle.* On la rencontre dans non moins de 90% des cas et, par conséquent, pas seulement dans le collapsus cardiogène. Dans les premières heures de l'infarctus, la tension artérielle peut s'élever (influence de l'éréthisme dû au choc ? Réaction compensatrice ?). Mais bientôt, tout au moins à la fin des premières vingt-quatre heures, la tension commence à diminuer. Cela est particulièrement net chez les malades qui présentaient de l'hypertension avant l'infarctus. C'est surtout la tension systolique qui baisse, l'hypertension est « décapitée », mais la tension diastolique tombe aussi quoique dans une moindre mesure. Plus l'infarctus est étendu, plus l'hypotonie s'installe rapidement et se maintient longtemps.

Les *données électrocardiographiques* sont dans l'infarctus du myocarde d'une grande importance pour le diagnostic et principalement pour le diagnostic de sa localisation et de son étendue, pour le diagnostic différentiel lorsque le tableau clinique n'est pas clair, en présence de douleurs d'autre origine et pour le pronostic. Elle-sont largement connues et nous n'en parlons ici que pour avoir un tableau clinique complet et pour autant qu'actuellement elles jouent un rôle cardinal dans le diagnostic de l'infarctus.

On doit à Smith (1918) la description classique de l'électrocardiogramme en cas de ligature des coronaires et à Pardee (1920), puis à Parkinson et Bedford (1928), lors d'infarctus du myocarde chez l'homme. Au reste, dès 1908, des tracés monophasiques, caractéristiques de l'infarctus du myocarde, étaient déjà obtenus par Samoïlov.

Les anomalies électrocardiographiques pathognomoniques de l'infarctus du myocarde sont, comme on sait : a) un fort décalage (discordant) du segment *RST* vers le haut et le bas dans les dérivations standard *I* et *III* ; b) une baisse rapide de l'amplitude du complexe *QRS* ou la formation d'ondes *Q* et *QS* ; c) l'apparition rapide de l'inversion et de la déformation de l'onde *T* (de caractère discordant).

Selon les recherches assez récentes de Rakita (1954), de Wilson, Prinzmetal et d'autres (1956), le complexe *QRS* positif enregistré dans les dérivations standard est l'image spéculaire du potentiel normalement négatif des couches internes du myocarde (c'est-à-dire de sa surface endocavitaire). Si sur ce mouvement de l'excitation des couches internes vers les couches externes s'interpose un tissu ne fonctionnant pas (« mort ») qui a perdu la faculté de se polariser, on détecte à partir des couches externes du cœur des déviations négatives de l'électrocardiogramme. Le potentiel négatif endocavitaire est alors transmis soit sans modification (onde rapide négative), soit sous forme d'un complexe *QRS* positif mais de basse amplitude ou déformé (en raison de la perte partielle par le myocarde de son pouvoir de dépolarisation). La localisation et les dimensions du secteur inactif, lésé (« mort ») trouvent leur expression sur l'électrocardiogramme. Cette théorie explique les anomalies principales de l'électrocardiogramme observées dans l'infarctus du myocarde.

La lésion (nécrose) transmurale du myocarde se traduit sur l'électrocardiogramme par l'apparition d'une onde *QS* avec disparition de l'onde *P*, ce qui signifie que le potentiel négatif passe sur l'épicarde par une « trouée » (c'est-à-dire un secteur de tissu mort). Dans cette nécrose se transmettent des complexes de type « cavitaire » issus directement du tissu nodal (sous-endocardique et représenté par les ramifications du faisceau de His et des fibres de Purkinje). En cas de lésion partielle du myocarde, quand une partie du tissu musculaire demeure intacte et vivante dans la zone lésée (sous forme d'« incrustations »), le potentiel négatif *QS* gagne les couches externes mais avec des altérations dues à la dépolarisation produite par les parties indemnes du myocarde. Les électrocardiogrammes prennent un aspect mural avec décalage brusque du segment *ST* au-dessous ou au-dessus de la ligne isoélectrique suivant que cette zone est plus proche de l'endocarde ou de l'épicarde.

On admet en clinique que dans l'athérosclérose coronarienne le décalage du segment *ST* reflète également le degré d'ischémie de la partie correspondante du myocarde.

L'onde *T* était considérée auparavant comme l'indice du processus de rétablissement de la capacité bioélectrique du cœur en fin de systole. Une idée fort répandue est que les altérations de cette onde reflètent l'état du métabolisme du myocarde en fonction de la dépense et de la reconstitution de ses ressources énergétiques,

occasionnées par sa contraction. Le sens métabolique et fonctionnel de cet indice électrocardiographique ne faisait aucun doute étant donné que des altérations de l'onde *T* accompagnent un très grand nombre d'états physiologiques et pathologiques (la déflexion est modifiée non seulement lors d'altérations nécrotiques, inflammatoires ou scléreuses du cœur, mais aussi lors d'inhalation d'un mélange gazeux pauvre en oxygène, de travail de force, etc.). Expérimentalement, l'inversion de l'onde *T* a été obtenue par l'action du chaud ou du froid, etc., sur le cœur. De toutes les altérations observées dans l'athérosclérose coronarienne et autres lésions du myocarde, les changements de direction et de forme de l'onde *T* sont les plus fréquents, on les observe même dès les lésions les plus légères et en général réversibles. Le caractère dynamique et passager des modifications de cette onde est un indice du caractère métabolique des altérations qui les provoquent.

Une question se pose, quelles variations chimiques du myocarde sont-elles responsables de ces troubles de la propagation des potentiels électriques ? L'expérience d'Oudelnov a permis d'élucider ce problème. On applique sur le cœur *in situ* (*in vivo*) d'un animal à sang froid (grenouille) ou à sang chaud (lapin) un lambeau de tissu musculaire mort (pris à un animal quelconque). Dès l'application du tissu mort sur le cœur, l'électrocardiogramme se modifie et devient monophasique. Dès son retrait il redevient normal. Cette expérience a montré que pour obtenir un électrocardiogramme monophasique, il n'est pas nécessaire de poser une ligature sur une coronaire. Les altérations de l'électrocardiogramme sont sans doute provoquées dans ces conditions par quelques produits chimiques passant du lambeau de tissu mort posé sur le cœur dans le myocarde.

Salmanovitch (1959), collaboratrice de l'Institut de Thérapeutique, est parvenue à déchiffrer la base chimique du phénomène d'Oudelnov. Elle a supposé que des ions potassium aient passé du lambeau de tissu nécrosé dans le myocarde. Cette hypothèse était fondée sur les recherches des auteurs tchèques Herles et Daume (1957) qui avaient établi que dans l'infarctus du myocarde expérimental la partie nécrosée du muscle cardiaque était pauvre en potassium, alors que dans le sang prélevé dans le sinus coronarien, le taux du potassium était à une certaine période augmenté. On pouvait donc supposer que l'électrocardiogramme monophasique, si typique de la première période d'évolution de la souffrance myocardique, doive son origine au transfert de sels potassiques du tissu nécrosé aux zones avoisinantes du myocarde. Salmanovitch (1959) a effectué une série de recherches qui confirmèrent ses conjectures. Il s'est avéré que dans l'infarctus du myocarde expérimental, le taux du potassium dans la zone nécrosée est diminué, alors que dans la zone environnante, il est plus ou moins augmenté en comparaison des autres parties du myocarde.

Certaines données cliniques sont également en faveur de l'im-

portance des modifications de la composition électrolytique du muscle cardiaque dans l'infarctus (du point de vue du tableau électrocardiographique). Ainsi, dans le cathétérisme du cœur chez les malades atteints d'infarctus du myocarde on trouve dans le sang du sinus coronarien un taux accru du potassium. Wilhelm (1951) a évalué la natrémie et la kaliémie des malades atteints d'infarctus et il a trouvé que dans la phase aiguë de la maladie on observe une hyperkaliémie (le taux des autres électrolytes et, en particulier, du sodium étant diminué). L'auteur suppose que l'excès de potassium dans le sang provient du ventricule gauche lésé.

Dans les infarctus du myocarde graves on observe ordinairement toute la triade électrocardiographique (modifications du segment *ST*, du complexe *QRS* et de l'onde *T*) ; dans les nécroses circonscrites ne s'étendant pas à toute l'épaisseur de la paroi cardiaque, on n'observe pas de courbe monophasique, on ne note que la dépression du segment *ST* et l'inversion (ou tout autre changement) de l'onde *T*.

Les modifications constatées dans les dérivations standard *I* et *II* traduisent des lésions localisées dans la paroi antérieure du cœur ; les modifications dans les dérivations standard *II* et *III*, celles de sa paroi postérieure.

Avec la mise en pratique des *dérivations précordiales*, les limites du diagnostic topique des foyers de lésions du myocarde se sont notablement élargies (et en même temps les possibilités du diagnostic dans son ensemble). On se sert généralement de six dérivations précordiales, mais leur nombre peut être augmenté en cas de besoin ; en fait, chaque point de la surface du thorax peut servir à la dérivation d'une électrode. On peut au moyen de nombreuses dérivations précordiales constituer une sorte de carte topographique de la disposition des altérations myocardiques et apprécier leur masse (leurs dimensions). Les dérivations précordiales servent à identifier les altérations focales de la paroi antérieure et aussi, en partie, latérale du cœur. Dans les lésions étendues de la paroi antérieure et antérolatérale, on relève des anomalies électrocardiographiques aussi bien dans les dérivations standard *I* et *II* que dans toutes les précordiales.

Les *dérivations unipolaires* de Wilson ou Goldberger présentent d'incontestables avantages pour le diagnostic topique et précoce des foyers de nécrose du myocarde. Les anomalies électrocardiographiques dans les dérivations $V_1 - V_2$ indiquent une localisation de la lésion dans la partie antérieure du septum interventriculaire. Les anomalies dans les dérivations $V_5 - V_6$ sont pathognomoniques des foyers de lésions dans la partie externe (latérale) du ventricule gauche. Des modifications isolées dans les dérivations V_3 et V_4 indiquent une atteinte de la paroi antérieure dans la région adjacente à la cloison interventriculaire (aussi en partie intéressée) et à la pointe.

A notre clinique, Kun a appliqué ces dérivations pour le dépistage des infarctus de la paroi postérieure. On sait que des modifications de l'onde *T* dans la dérivation *III* standard se rencontrent parfois chez les bien portants, mais peuvent signaler aussi la présence de foyers de nécrose dans la paroi postérieure. Kun a montré que pour différencier l'onde *T* négative provoquée par des altérations organiques de cette même déflexion due non à une souffrance myocardique mais à la position du cœur, à un diaphragme surélevé ou à l'hypertrophie du muscle cardiaque, etc., on peut recourir à une dérivation unipolaire à partir de la jambe gauche (*aVF*). Dans les atteintes de la paroi postérieure (ordinairement sur terrain d'athérosclérose coronarienne, surtout dans les infarctus de même localisation) on observe une onde *Q* profonde et une onde *T* négative, aussi bien dans la dérivation *III* standard que dans la dérivation *aVF*, alors que chez les personnes ne souffrant pas de lésions myocardiques et qui présentent ces anomalies dans la dérivation *III* standard, dans la dérivation *aVF* l'amplitude de l'onde *Q* est normale et l'onde *T* positive.

L'électrocardiographie permet de définir les nécroses ou infarctus des oreillettes (qui sont rarement isolés) ; dans ces cas, les ondes *P* (auriculaires) sont alors altérées et l'espace *PQ* déprimé. Dans l'infarctus de l'oreillette gauche, on observe dans la dérivation *I* des altérations de l'onde *P* (élargissement, dédoublement et inversion) et la dépression du segment *PQ* ; dans l'infarctus de l'oreillette droite ce sont des altérations de l'onde P_{III} et la dépression du segment PQ_{III}. Les signes électrocardiographiques du bloc atrioventriculaire, la forme auriculaire de la tachycardie paroxystique, l'extrasystole et la fibrillation auriculaires ont une grande importance pour le diagnostic de l'infarctus des oreillettes.

Dans les dernières années, un nouveau principe d'électrocardiographie, la *vectocardiographie*, a pris de l'extension. Il repose sur l'hypothèse que le champ électrique engendré par une excitation varie constamment et qu'à chaque moment du cycle cardiaque il en résulte une certaine différence de potentiel dont l'importance et le sens sont déterminés par le rapport des zones excitées et non excitées du cœur à l'instant considéré. Cette différence de potentiel peut être exprimée sous la forme d'un vecteur. La courbe résumant les variations de mouvement ou trajectoire du vecteur, c'est-à-dire la ligne tracée par le vecteur au cours du cycle cardiaque, porte le nom de vectocardiogramme. Elle trace la dynamique spatiale du champ électrique du cœur dans le temps. L'électrocardiographie habituelle, on le sait, représente une différence de potentiel entre deux points du champ électrique du cœur et pour cette raison ne reflète qu'un seul plan de la dérivation donnée ; l'augmentation du nombre des dérivations caractérise, certes, plus complètement l'état du champ électrique en différents points, mais elle ne peut

être pourtant l'expression de l'ensemble des phénomènes électriques du cœur. La vectocardiographie résout ce problème.

La méthode créée par Wilson et Johnston (1938) ainsi que par Schellong (1938) a trouvé de nos jours son développement dans les travaux de Grishman (1952), Burch et coll. (1953) et d'autres. En U.R.S.S., le perfectionnement de la vectocardiographie commença après que Akoulinitchev (1950) eut construit un vectocardiographe original. Cette méthode permet de préciser le diagnostic et, en particulier, le diagnostic topique des altérations myocardiques dans l'athérosclérose coronarienne (fig. 62). Ainsi, dans l'infarctus posté-

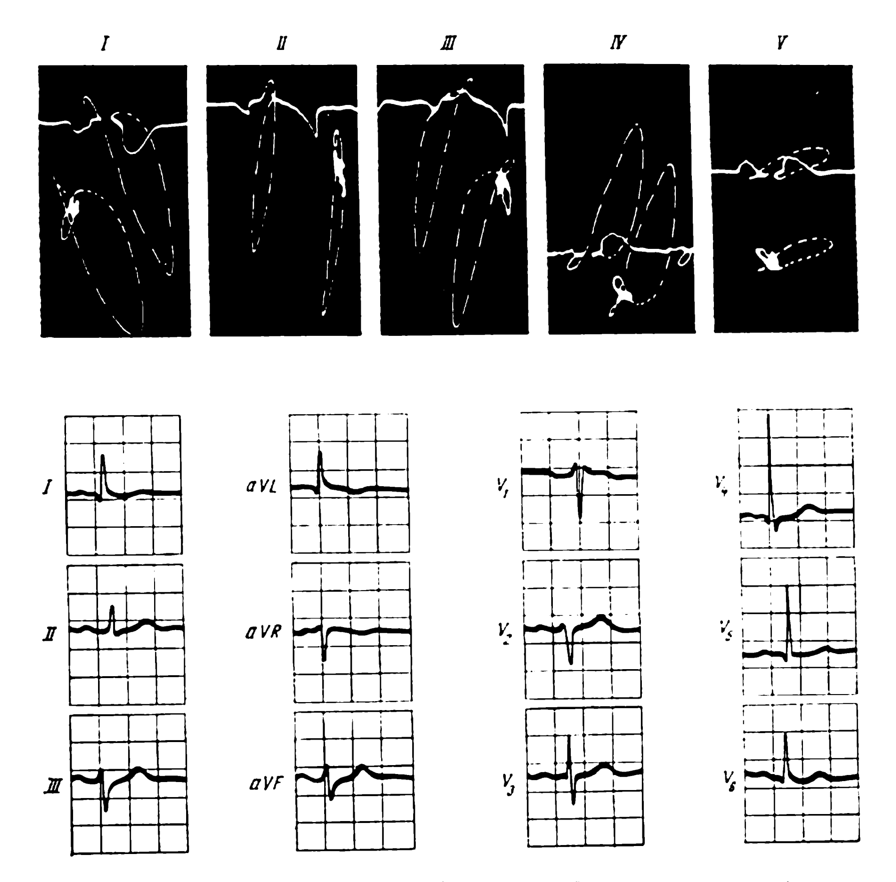


Fig. 62. Signification diagnostique du vectocardiogramme dans l'infarctus du myocarde

Cas d'infarctus frais dont l'électrocardiogramme ne comporte pas encore d'anomalies notables (absence de la courbe monophasique typique). Sur le V.C.G. — réorientation des vecteurs de la partie initiale et terminale de la boucle *QRS* du II[e] plan : direction du mouvement du faisceau dans le sens des aiguilles d'une montre au lieu de la direction normale dans le sens contraire aux aiguilles d'une montre (système d'Akoulinitchev)

rieur du ventricule gauche, on constate une déviation vers le haut du vecteur *QRS* dans le plan frontal, alors que dans l'infarctus antérieur, ce phénomène n'est pas observé. Des examens vectocardiographiques permettent de différencier l'infarctus postéro-diaphragmatique des infarctus postérieurs. Les altérations accompagnant l'infarctus apexien sont également caractéristiques. Une déviation à droite de *QRS* et de *T* (dans le IIIe plan) indique une localisation postérolatérale, alors qu'une déviation en haut et à gauche (dans le IIe plan) indique une localisation postéro-diaphragmatique (Kiandjountséva et Makolkine, Doroféeva et Ignatiéva, 1958).

Les *troubles du rythme* ne sont pas un symptôme fréquent de l'infarctus du myocarde. La tachycardie est observée dans le collapsus cardiogène au début de la maladie ou dans la suite de son évolution quand apparaît l'insuffisance cardiaque. Les arythmies se rencontrent en moyenne dans 15 % des cas sous forme d'extrasystoles, de fibrillation auriculaire, de tachycardie paroxystique. Ces deux dernières formes de troubles du rythme sont observées dans les cas d'évolution plus grave et leur apparition assombrit le pronostic. Le plus souvent, on les constate dans les infarctus intéressant le septum interventriculaire ou localisés dans les régions du myocarde proches du faisceau de His, ainsi que dans les atteintes auriculaires. Selon les données de Loukomski et Taréev, la cloison interventriculaire était touchée dans 194 cas sur 951 infarctus du myocarde, soit 20,4 % (d'après les observations cliniques) et dans 76 cas sur 176 autopsies, soit 43,2 %. L'atteinte de la cloison interventriculaire est donc assez fréquente. Elle se rencontre aussi bien dans l'infarctus antérieur que postérieur.

Les infarctus compliqués d'une atteinte du septum ont une évolution plus grave et une létalité élevée (la létalité dans l'infarctus du myocarde sans lésion septale est de 8,5 % et quand celle-ci est impliquée dans le processus, de 19 %). Les données statistiques de Mandelstam témoignent de la grande fréquence de cette complication dans l'infarctus (dans 54 sur 134 cas autopsiés). Zenzinov (1953) indique 86 nécroses du septum interventriculaire sur 167 cas, c'est-à-dire chez la moitié des malades. Suivant diverses autres données, la fréquence de la localisation des nécroses dans la cloison oscille dans des limites fort larges, de 25 à 90 % des cas (cité d'après Plotz, 1957). Le côté gauche du septum est plus souvent que le droit le siège de nécroses.

Des *troubles de la conduction* de degrés différents sont également observés, surtout dans les infarctus s'étendant au septum et retentissant sur la fonction du faisceau de His ou de ses branches. Mais les troubles de la conduction peuvent survenir aussi quand les nécroses sont localisées dans les parties adjacentes au système de conduction cardiaque comme l'a montré Tchernogorov (1948). Selon nos données, le ralentissement de la conduction atrioventriculaire et intraventriculaire dans l'infarctus du myocarde se rencontre

dans 17 % des cas. Le bloc de branche a été décrit dans l'infarctus par Dekhtiar (1951), Dolgoploski (1954), Théodori (1963), etc. D'après les données de Wright (1958), le retard de la conduction atrio-ventriculaire dans l'infarctus du myocarde se rencontre dans 16 à 30 % des cas et la dissociation complète avec syndrome d'Adams-Stokes, dans 6,2 %. Quelquefois, on observe le syndrome de Wolff-Parkinson-White (c'est-à-dire la réduction du temps de conduction de l'influx accompagnée de tachycardie).

Souvent (selon Grotel dans 22 % des cas) dès les premiers jours d'un infarctus antérieur (grave et le plus souvent transmural) on observe un *frottement péricardique* dû à une péricardite sèche correspondant à la nécrose. C'est un médecin péterbourgeois, Kernig (1892), qui a le premier attiré l'attention sur ce phénomène. Sternberg (1910) lui a donné le nom significatif de *pericarditis epistenocardica* (car il apparaît dès que les douleurs angineuses ont pris fin). Le frottement péricardique s'ausculte à gauche du sternum dans les 3ᵉ, 4ᵉ et 5ᵉ espaces intercostaux pendant 1 ou 2 jours.

Parmi les autres phénomènes auscultatifs, signalons le *dédoublement du premier bruit* du cœur à la pointe et le rythme de galop dans les cas plus graves en raison de troubles simultanés de l'excitation et de la contraction des ventricules cardiaques ainsi que de leurs différentes parties. Un *souffle systolique* apexien apparaît lors d'insuffisance mitrale relative résultant d'un affaiblissement de la contractilité du myocarde. Il est particulièrement rude en cas de nécroses des piliers du cœur. Outre le souffle systolique rude, peuvent apparaître d'autres signes d'insuffisance mitrale tels que la dilatation de l'oreillette gauche, l'assourdissement du premier bruit à la pointe et l'éclat du deuxième bruit à l'artère pulmonaire. Un fait caractéristique de cet état est le développement progressif de l'hypostase dans les poumons avec apparition d'un état asthmatique, de toux, de râles et même d'œdème pulmonaire. On a décrit des cas de nécroses des piliers du ventricule droit avec insuffisance tricuspidienne (souffle systolique au sternum, pouls veineux positif, hépatomégalie à marche rapide, etc.).

Outre les modifications de l'appareil cardio-vasculaire décrites, l'infarctus du myocarde s'accompagne de nombreux symptômes qui sont fonction de la réaction de l'organisme au processus nécrotique évoluant dans le cœur. Ils apparaissent quelques heures après la catastrophe et sont manifestes au cours des 1-2-3-jours qui suivent. Telle est au premier chef l'*hyperthermie*. Elle commence quelques heures après la fin des douleurs (ou de la suffocation) mais, assez souvent, seulement au deuxième jour. L'intensité de la réaction hyperthermique peut varier fortement : dans les cas ordinaires, on ne constate qu'une fébricule ; dans d'autres cas, la température s'élève à 38-39°. Cette élévation ne s'accompagne pas de frisson. La période fébrile dure d'un jour à plusieurs semaines. On connaît des cas d'infarctus avéré accompagnés seulement d'une hyperther-

mie passagère qui n'avait attiré l'attention ni du malade ni du médecin. Mais on est parfois surpris de l'intensité et de la durée de la fièvre chez certains malades. L'expérience montre que chez eux, l'infarctus se distingue par ses dimensions importantes, son évolution plus lente, sa période d'installation plus longue, autour du foyer primitif se forment par la suite des zones supplémentaires de nécrose. Dans tous les cas semblables la résorption des produits de désagrégation du tissu musculaire qui provoquent l'hyperthermie est plus importante et plus prolongée. Dans les infarctus traînants ou récidivants, la température reste élevée pendant plusieurs mois avec périodiquement des vagues d'exacerbation faisant place à une rémission de durée plus ou moins longue. La fièvre est ordinairement rémittente. Sa défervescence ne s'accompagne pas de sueur.

A la suite de la réaction thermique, on constate aussi des altérations de la composition sanguine. Une *leucocytose modérée* (jusqu'à 10 000-14 000 par mm^3) est particulièrement typique et est notée dans presque tous les cas d'infarctus du myocarde, y compris ceux évoluant sans hyperthermie. La leucocytose atteint rarement des valeurs élevées ; elle est neutrophile avec déviation à gauche, ce qui est, sans aucun doute, provoqué non seulement par une nouvelle répartition du sang, mais encore par une réaction hématopoïétique active aux protides dénaturés et aux produits de leur décomposition provenant du foyer de nécrose. Au demeurant, on ne saurait nier le rôle du facteur de la répartition du sang. Des observations de nos collaborateurs Spéranski et Biéloous (1953) ont montré l'augmentation importante du nombre des leucocytes dans le sang pris par piqûre dans la région précordiale en comparaison du sang du doigt ou du lobe de l'oreille. D'après les données de Slapak (1953), la leucocytose apparaît souvent dès les 18-24 premières heures de l'infarctus, ce qui autorise l'auteur à considérer ce phénomène comme la manifestation d'une réaction du système nerveux central. Plus la leucocytose est prolongée et élevée, plus le pronostic est sombre. Dans l'infarctus du myocarde, la leucocytose dure ordinairement plus longtemps que l'hyperthermie. Selon les données de notre clinique (Loguinov, 1956) dans les premiers jours qui suivent l'infarctus, on constate une tendance à la polyglobulie. Dans les mêmes jours, le nombre des éosinophiles dans le sang est régulièrement diminué (Ask-Upmark et Adner, 1950). On a tendance à interpréter l'éosinopénie des premiers instants de l'infarctus comme la manifestation d'une réaction d'alarme, en réponse, selon Selye, à une surtension subite (un stress).

L'*accélération de la vitesse de sédimentation globulaire* est également typique ; elle commence au 3e jour de la maladie, mais ne devient accusée qu'un peu plus tard, au début de la 2e semaine, elle donne alors un croisement caractéristique avec la leucocytose qui vers la 2e semaine disparaît déjà. Dans les cas où la V.S.G.

reste longtemps accrue, il faut s'attendre à des récidives de l'infarctus ou à l'apparition de complications sous forme d'endocardite pariétale, d'anévrisme cardiaque, etc.

Les *altérations biochimiques* dans l'infarctus du myocarde ont été l'objet de nombreuses recherches. La plus précieuse en ce sens a été l'évaluation des transaminases sanguines, enzymes particulières au moyen desquelles s'effectue la transamination des acides aminés (ce dosage a été proposé en 1950 par Braũnstein et Kritzmann). La Due et Wroblewski (1955) ont utilisé cette réaction pour le diagnostic de l'infarctus du myocarde.

L'évaluation de l'activité de la transaminase glutamino-oxaloacétique (ou aminophérase) du sérum dans l'infarctus du myocarde acquiert une importance croissante. On en a trouvé un taux élevé dans le muscle cardiaque, puis en quantité décroissante dans les muscles squelettiques, le cerveau, le foie et les reins. Dans les autres organes, son taux est 10 000 fois moins élevé que dans le myocarde. Le sang des personnes bien portantes ne contient normalement que 5 à 20, au maximum 40 unités de transaminase. Selon Karmen, Nydik, La Due et Wroblewski (1955), dans l'infarctus du myocarde le taux de la transaminase sanguine augmente fortement pour atteindre 300 à 500 unités et cela 4 ou 5 heures seulement après le début de la maladie. L'augmentation de cette activité atteint son maximum au bout de 24 heures et se maintient 4-5 jours. Ce phénomène est noté de façon constante chez quasiment tous les malades. Cliniquement, on constate une proportionnalité directe entre le degré d'élévation de la transaminase et l'étendue de la nécrose (pour autant qu'on puisse en juger d'après les données nécropsiques et électrocardiographiques). Alors que dans un infarctus étendu le taux de la transaminase sanguine atteint, selon les auteurs américains, 1 000 unités et plus, dans les nécroses circonscrites le degré de l'activité transaminasique est insignifiant, si bien que ces auteurs regardent l'évaluation de cette activité comme une « méthode de mesure de l'étendue de la nécrose myocardique ».

Les recherches de notre collaboratrice Efimova (1957 et 1963), de Martynov et Kramarovskaïa (1960) et de nombreux autres auteurs confirment cette règle. Il importe surtout de noter que l'activité de la transaminase est accrue aussi en périodes de récidives des lésions nécrotiques du myocarde et qu'elle peut, avec les anomalies électrocardiographiques, l'hyperthermie, l'accélération de la V.S.G., les variations du taux des protides plasmatiques, servir de critère au diagnostic des exacerbations de la maladie évoluant sans tableau clinique typique (fig. 63).

Les autres systèmes enzymatiques (isomérase, aldolase, déshydrase de l'acide malique) ont également été, au cours de ces dernières années, l'objet d'une étude dans l'insuffisance coronarienne. Ainsi, Siegel et Bing (1956) ont constaté une activité accrue de ces

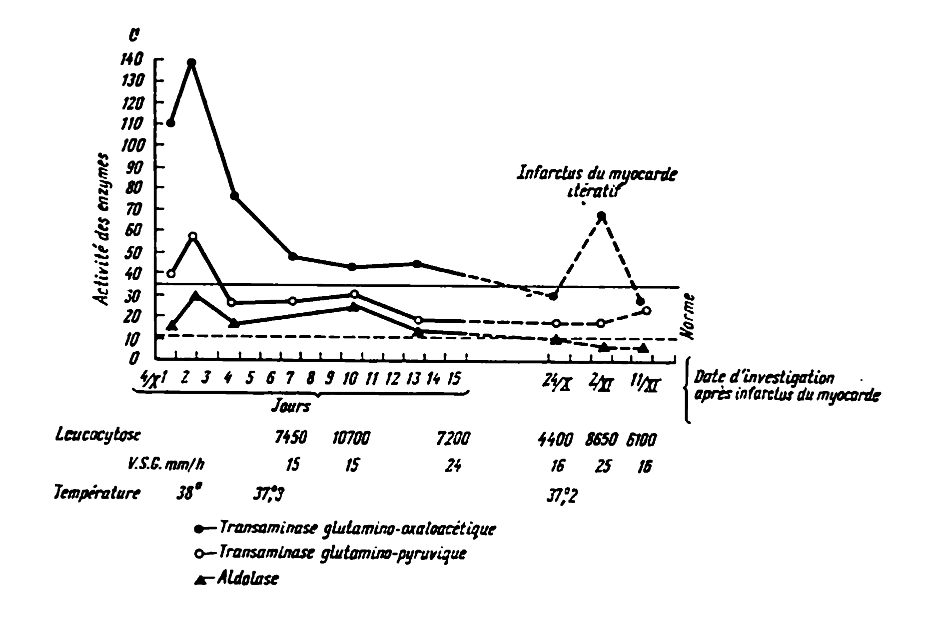


Fig. 63. Augmentation de l'activité de la transaminase glutamino-oxaloacétique dans une récidive d'infarctus du myocarde (les autres réactions enzymatiques sont négatives)

ferments dans le sang lors de l'infarctus du myocarde expérimental chez des chiens. Chez l'homme, dans cette maladie, l'activité de l'aldolase n'est pas aussi fortement augmentée, alors que celle de l'isomérase et de la déshydrase de l'acide malique n'est pas moindre que dans l'expérience.

Volk et d'autres auteurs (1956) ont étudié le taux de l'aldolase tant dans le sang que dans les parois du myocarde après ligature des coronaires chez les chiens. Ils ont trouvé qu'à mesure qu'évoluait la nécrose, l'activité de l'aldolase sanguine augmentait, mais qu'elle diminuait dans la zone d'infarcissement du myocarde. Chez les malades atteints d'infarctus aigu, le taux de l'aldolase sanguine s'élève notablement dès les 1-2 premiers jours mais revient à la normale au 5[e] jour de la maladie.

Notre collaboratrice Nekrassova (1959) a étudié l'activité de l'aldolase sur 46 lapins présentant un infarctus du myocarde par suite de la ligature d'une coronaire. En même temps on a dosé le taux de l'aldolase dans le sang de malades atteints d'infarctus. Il s'est avéré augmenté et quelquefois même fortement dans les premiers jours de la maladie (son maximum se situant 24 heures après les premières douleurs) ; du 3[e] au 15[e] jour, l'indice d'activité de l'al-

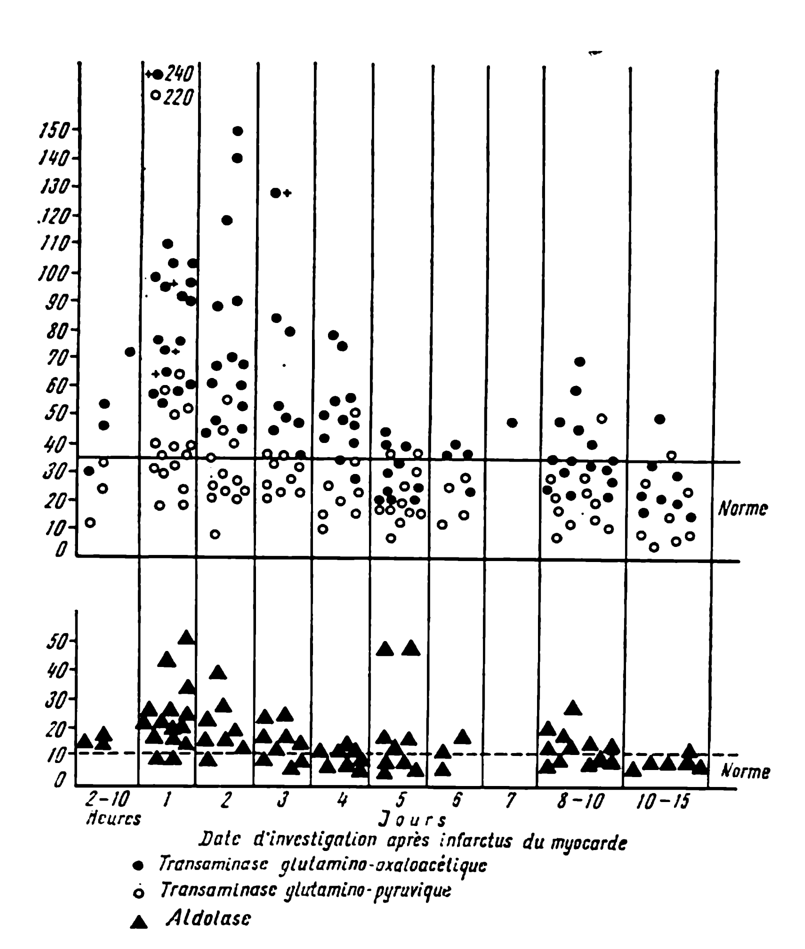


Fig. 64. Modification de l'activité des transaminases glutamino-oxaloacétique et glutamino-pyruvique et de l'aldolase chez 30 malades en fonction du délai écoulé depuis la survenue de l'infarctus du myocarde

dolase redescendait jusqu'à la norme (fig. 64). Dans certains cas, après avoir marqué une baisse, l'activité de l'aldolase de nouveau augmentait un certain temps pour rester longtemps à un niveau 2 à 3 $^1/_2$ fois supérieur à la norme. Chez les malades atteints d'anévrisme cardiaque (de 2 à 5 mois après l'infarctus du myocarde) une élévation stable de l'activité aldolasique était également constatée.

Le taux de l'aldolase sanguine est accru, bien que modérément, lors de récidives ou d'exacerbations de l'infarcissement du cœur, dans les infarctus « traînants ». Certes, tous ces phénomènes ne sont pas spécifiques et se rencontrent dans diverses maladies. C'est ainsi que l'examen de l'activité de l'aldolase sanguine entre de

plus en plus dans la pratique clinique comme procédé d'appréciation de l'état du parenchyme hépatique.

Lyssenko (1963), collaboratrice de l'Institut de Thérapeutique, a trouvé que, dès le premier jour de l'infarctus du myocarde, le taux de la désoxyribose augmentait fortement dans le sang par suite sans doute de la destruction des noyaux musculaires. Elle a établi une coïncidence manifeste entre ce nouveau critère biochimique et l'étendue de l'infarctus (fig. 65). Le degré de diminution

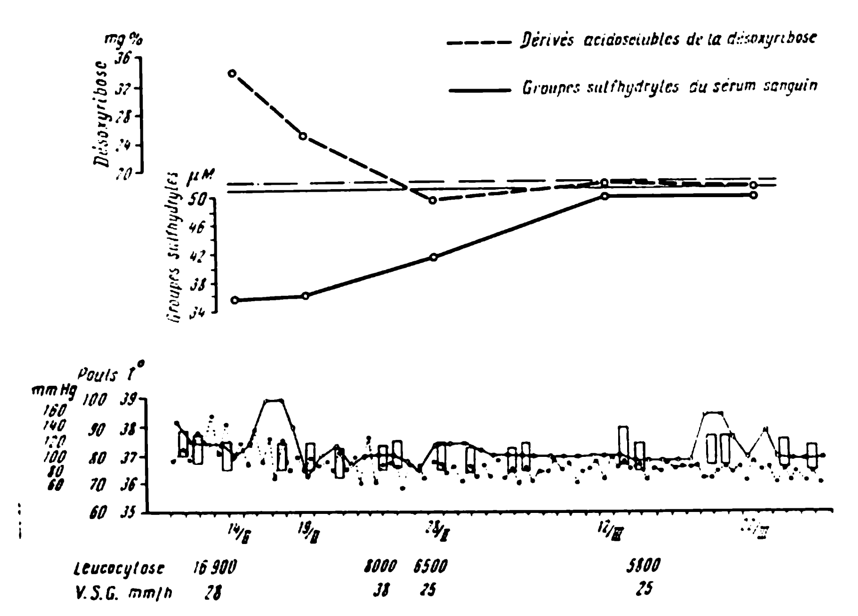


Fig. 65. La désoxyribose et les groupes sulfhydriles du sang dans l'infarctus aigu du myocarde

du taux des groupes sulfhydriles est en rapport inverse avec la hausse du taux de la désoxyribose sanguine. Ces tests non plus ne sont pas pathognomoniques de l'infarctus du myocarde, mais ils sont suffisamment caractéristiques et précieux comme critères complémentaires pour diagnostiquer la maladie dans les cas douteux.

En ce qui concerne les autres indices biochimiques dans l'infarctus du myocarde, ils ont été l'objet de nombreux travaux, en particulier de la part des chercheurs soviétiques. Loukomski (1962) a donné un excellent aperçu général de ces recherches. Les altérations diffèrent selon l'évolution de l'infarctus dans le temps. Ainsi

le *taux du cholestérol sanguin* est diminué dans la première semaine, *celui des phospholipides* est encore plus abaissé. A partir de la deuxième semaine, les lipides augmentent notablement en quantité. Hauss et Böhle (1955) ont observé dans l'infarctus du myocarde une élévation des phospholipides et des graisses neutres du sang. Barr, Russ et Eder (1951) ont signalé au cours des premiers jours de la maladie une augmentation des lipoprotéines β, tandis que Dangerfield et Smith (1955) isolaient une fraction de « lipoprotéines pré-bêta », ils voyaient dans ce fait un signe d'activation du processus athérosclèreux au cours de l'infarctus.

Bien que dans l'infarctus la protéinémie ne varie presque pas, la composition des *fractions protéiques* subit des altérations : dès les deux premiers jours, et vers le cinquième, le taux des globulines α, surtout des globulines α_2, augmente (Donzelot et coll., 1954 ; Kutschera et Rettenbacher, 1955).

On estime que dans cet écart se manifeste la réaction hypophyso-surrénale au « stress ». Beaucoup signalent l'augmentation régulière dans l'infarctus du myocarde du taux du fibrinogène sanguin qui apparaît non pas dès les premières heures ni les premiers jours mais un peu plus tard, pour atteindre son maximum à la fin de la 1ère semaine et revenir à la norme vers la 3e et la 4e (Meyers, 1948 ; Losner et d'autres auteurs, 1954 ; Vovsi. 1957). Le dosage des glucoprotéines dans l'infarctus aigu a montré un taux élevé des mucopolysaccharides α_2 du sang dans les premiers jours de la maladie (vraisemblablement en raison de la destruction des fibres musculaires du cœur) avec un maximum vers le 4e-7e jour parallèlement aux modifications du taux du fibrinogène (Donzelot et Kaufmann, 1954). D'après les données d'Abougova (1959), obtenues à l'Institut de Thérapeutique, dans l'athérosclérose coronarienne le taux de l'hyaluronidase sanguine est accru.

D'importantes données sur les *altérations des systèmes coagulant et anticoagulant* dans l'infarctus du myocarde ont un rapport direct avec la thérapeutique de cette maladie, aussi seront-elles exposées plus loin.

Une des graves *complications* de l'infarctus du myocarde est le *syndrome thrombo-embolique* provoqué par une réaction inflammatoire de l'endocarde pariétal (thrombo-endocardite pariétale) et par des modifications des systèmes coagulant et anticoagulant. La thrombo-endocardite apparaît plus tard que la péricardite, à partir de la fin de la première semaine ; elle peut durer après l'infarctus plusieurs semaines et même des mois. Elle se traduit par une fièvre rémittente irrégulière survenant à la suite d'une première vague d'hyperthermie (due à l'infarctus), par une augmentation de la leucocytose et par l'accélération de la V.S.G. Une autre complication est la formation d'emboles. Wright et coll. (1954) communiquent que sur 1 031 infarctus du myocarde, ils ont relevé des embolies isolées ou multiples dans 19 % des cas. Raevskaïa

(1950) signale dans son ouvrage la fréquence des complications thrombo-emboliques dans l'infarctus qui, selon les données de différents auteurs, serait de 10 à 35 %.

Le plus souvent, les thrombus muraux se forment dans le ventricule gauche, ce qui correspond à une plus grande fréquence des infarctus de cette partie du cœur en général. Aussi est-il naturel que les embolies qui se produisent alors soient ordinairement observées dans les artères de la grande circulation, surtout dans les artères rénales et spléniques. On en observe assez souvent dans les artères des membres. Des emboles peuvent s'arrêter non seulement dans les fines ramifications mais aussi dans les gros troncs artériels ; en outre, il peut s'en produire dans les *vasa vasorum* de ces derniers.

Les embolies des viscères s'accompagnent de troubles divers suivant les organes atteints. Leur symptôme général est, on le sait, l'apparition subite de vives douleurs dans la région intéressée. L'oblitération des gros vaisseaux des membres donne parfois des signes aigus d'imperméabilité vasculaire avec gangrène pour issue. Signalons le tableau dramatique de la thrombo-embolie de la bifurcation aortique avec obstruction des deux artères iliaques et gangrène bilatérale des membres inférieurs. La thrombo-embolie des artères rénales principales peut provoquer une forme réno-ischémique d'hypertension. Quelquefois, on observe l'embolie des vaisseaux mésentériques avec infarctus de l'intestin ou de l'estomac ainsi que de l'artère hépatique.

Les *infarctus pulmonaires* succédant à un infarctus du myocarde tiennent une place à part. Dans nombre de cas, ils sont le résultat d'une thrombo-endocardite pariétale du cœur droit. Mais chez les coronariens le mécanisme de formation des infarctus pulmonaires est autre : c'est sur la base du ralentissement de la petite circulation et de l'hypostase pulmonaire liés à la faiblesse cardiaque qu'ils se produisent. Ordinairement, ces infarctus pulmonaires hypostatiques surviennent dans la forme asthmatique de l'infarctus du myocarde ou en période de développement de l'insuffisance cardio-vasculaire. Les infarctus pulmonaires s'accompagnent de violentes douleurs dans le thorax généralement exacerbées par la respiration, d'expectorations mêlées de sang, de forte dyspnée, de toux et de modifications dans les poumons décelables à la radioscopie et à l'examen physique ; l'hyperthermie et la leucocytose réapparaissent.

L'appréciation des *troubles cérébraux* qui prennent naissance chez les malades atteints d'infarctus lors de l'arrivée d'un thrombus dans les artères cérébrales est encore plus difficile. Comme nous l'avons déjà dit, dans l'infarctus du myocarde sont possibles de graves désordres cérébraux sans rapport avec la thrombo-embolie des vaisseaux sanguins. On ne saurait ignorer de même l'éventualité d'une thrombose simultanée des vaisseaux coronariens et cé-

rébraux sur un terrain d'athérosclérose de l'un et l'autre territoires vasculaires en raison de perturbations neurohumorales de caractère général. En particulier, Wright insiste sur l'importance des troubles de la coagulation du sang qui favorisent la thrombose des coronaires et des vaisseaux cérébraux. Il est possible que l'embolie de ces derniers joue, dans l'infarctus du myocarde, un rôle moins important que lors de lésions d'autres territoires vasculaires.

Les *ruptures du cœur* dont l'issue est toujours fatale dans la période aiguë d'infarctus du myocarde se localisent fréquemment dans la paroi antérieure du ventricule gauche et la région apexienne (le plus souvent, elles sont précédées d'un amincissement de la paroi ou d'un anévrisme du cœur, mais dans la première journée le myocarde en apparence peu modifié peut se rompre). Selon les données de Vinogradov (1957), cette complication est observée dans 3 % des cas, c'est-à-dire déjà assez souvent. Les ruptures sont plus fréquentes dans les infarctus primitifs non précédés d'altérations cicatricielles du muscle cardiaque. Elles se produisent ordinairement chez les malades qui n'observent pas un régime de repos strict au début de l'infarctus aigu. Oblath et coll. (1952) ont constaté plus fréquemment des déchirures accompagnées d'hémorragies disséquant le myocarde. Les ruptures de ventricule s'accompagnent d'hémorragies profuses dans la cavité péricardique (tamponnement du cœur). Le malade éprouve une violente douleur, devient subitement pâle et cyanosé, un collapsus s'installe rapidement et il perd connaissance (Moïsséev, 1955).

La *perforation de la cloison interventriculaire* est plus fréquente et son cours n'est pas si dramatique. Le diagnostic de cette complication chez le vivant a été maintes fois réalisé par les cliniciens soviétiques (Kogan, 1937 : Schwartz, 1944 ; Ariev, 1949 ; Bagdassarov, 1955). Ces auteurs citent comme signes diagnostiques caractéristiques de cet état un souffle systolique rude dans la région sternale et irradiant vers la droite, ainsi qu'un frémissement systolique dans la région précordiale combiné à une stase aiguë du foie et des grosses veines, à une hypertrophie du cœur droit et, bien que pas toujours, à l'apparition d'arythmies et de troubles de la conduction.

Dans l'infarctus du myocarde, le « syndrome de l'épaule » ou celui de la « paroi antérieure du thorax » peuvent se manifester. Les sensations douloureuses dans la région scapulo-brachiale dépassent, dans les atteintes coronariennes, les limites de l'irradiation douloureuse typique de l'angine de poitrine. Elles apparaissent principalement la nuit et durent longtemps. Radiologiquement, on découvre des altérations dystrophiques dans le tissu osseux de l'humérus et de l'omoplate et dans le tissu périarticulaire. Vecchi et Rubiani (1954) parlent de périarthrite scapulo-brachiale dans les lésions coronariennes, bien qu'à proprement parler il n'y ait

pas dans ces cas de processus inflammatoire et que les altérations soient d'un caractère vasculaire réflexe. Ce syndrome doit être distingué de la périarthrite vraie de l'épaule qui peut donner des douleurs simulant la sténocardie.

La périarthrite scapulo-brachiale est constatée lors d'infarctus du myocarde dans 10 % des cas en moyenne (d'après certaines données jusqu'à 20 %). Elle est le plus souvent gauche mais siège aussi des deux côtés. Prinzmetal et Massumi (1956), dans l'infarctus du myocarde, ont trouvé dans la paroi antérieure du thorax des altérations plus profondes, des sensations douloureuses à la palpation de la peau de cette région ainsi que du tissu musculaire du thorax, des cartilages et des côtes. Les douleurs s'accentuent lors d'un mouvement brusque ou d'une position incommode du corps ; elles sont ressenties à la flexion et à l'extension du cou, à la rotation de la tête, au lever des bras, etc. Ces douleurs persistent des heures et disparaissent petit à petit ; elles se répètent jour après jour pendant plusieurs mois. Comme leur localisation oblige les malades à les rattacher à une affection cardiaque, ils deviennent inquiets, leur névrose s'aggrave, ce qui, à son tour, peut favoriser l'apparition de crises angineuses. Ces algies ne sont pas enregistrées sur l'électrocardiogramme, elles ne passent pas sous l'effet de la trinitrine. Quelquefois, elles sont si intenses qu'elles font du malade un invalide. Du point de vue morphologique, ce syndrome est mal étudié. Les recherches histologiques mettent en évidence une infiltration lymphocytaire du tissu conjonctif, une dégénérescence des fibres musculaires et une prolifération des fibres collagènes. Il est difficile de rapporter l'origine de tous ces phénomènes à la même cause, d'autant plus qu'on les observe non seulement dans les atteintes des coronaires mais aussi dans certaines autres maladies du cœur.

Il faut tenir compte également des douleurs radiculaires survenant dans le thorax lors d'infarctus du myocarde et d'autres formes de l'insuffisance coronarienne. Elles sont habituellement liées à des altérations trophiques des disques intervertébraux et se caractérisent par une irradiation assez précise : en cas d'atteinte de $C_6 - C_7$, les douleurs irradient dans le pouce et l'index (gauches le plus souvent), en cas d'atteinte de $C_8 - D_1$, dans le médius et l'auriculaire ; de plus, à la différence des douleurs angineuses, elles augmentent quand le malade tousse ou éternue. Les recherches neurologiques mettent alors en évidence des troubles sensitifs, moteurs (vaso-moteurs) et autres de type ordinairement segmentaire.

A la 2e-3e semaine de l'infarctus du myocarde peut apparaître ce qu'on appelle un *syndrome post-infarctoïde* s'exprimant par une nouvelle vague d'hyperthermie, pleurésie, arthralgies, péricardite (ordinairement avec épanchement). Ce syndrome persiste plusieurs semaines ; il est dû à l'action allergique des produits de la nécrose du myocarde (Damir et Sidorovitch, 1961 ; Raevskaïa, 1964).

L'infarctus aigu du myocarde dure en général 2-4 semaines. Mais il n'est pas rare de rencontrer des formes traînantes ou récidivantes dont l'évolution s'étend sur plusieurs semaines, voire des mois. Ces formes ont été décrites par Chestakov (1951), Tchernychéva (1953) et d'autres.

Le tableau clinique de l'*infarctus traînant* (ou *récidivant*) est assez typique. Il consiste en des états angineux ou asthmatiques réitérés semblables à ceux par lesquels commence ordinairement l'infarctus. Ces états se répètent à intervalles variant de 1 à 2-3 semaines. La température s'élève à la suite des accès douloureux. La poussée fébrile se maintient quelques jours suivie d'une défervescence, puis survient une nouvelle poussée. Souvent la température reste subfébrile et, dans les intervalles entre les accès douloureux, ne s'élève encore plus que dans les 2-3 jours qui suivent ces accès. Par cette longue fièvre ondulante, le tableau clinique rappelle une maladie infectieuse ou inflammatoire, surtout l'endocardite rhumatismale ou l'endocardite maligne à évolution lente, d'autant qu'à l'auscultation on entend un souffle systolique (anorganique ou d'origine musculaire).

Sur l'électrocardiogramme, on relève des altérations typiques de l'infarctus du myocarde, mais leur dynamique n'a pas le caractère cyclique propre au premier infarctus ; le tableau change dans le sens soit d'une amélioration, soit d'une aggravation. Les signes électrocardiographiques d'aggravation suivent ordinairement les accès angineux (ou asthmatiques). A la veille d'une nouvelle exacerbation de la maladie, on peut quelquefois constater un tableau relativement plus favorable, mais à la suite de la nouvelle crise douloureuse les données électrocardiographiques témoignent à nouveau d'une progression de l'insuffisance coronarienne. On note souvent des signes indiquant la formation de nécroses dans de nouvelles parties du myocarde. La leucocytose et la V.S.G. varient de façon parallèle, tantôt augmentant, tantôt diminuant, et peuvent être observées pendant plusieurs mois.

Nous rencontrons donc dans la clinique de cette forme une hyperthermie très accentuée et prolongée, de même qu'une augmentation durable de la leucocytose et une accélération de la V.S.G. de nature protidique, aseptique.

Des écarts biochimiques augmentant périodiquement sont également très significatifs ; ils trahissent un processus dystrophique actif dans le myocarde, à savoir une activité accrue des transaminases et de l'aldolase du sang en période d'aggravation.

Les infarctus du myocarde traînants peuvent ne pas s'accompagner de douleurs. Prikaztchikov (1956) signale que les infarctus traînants et répétés évoluent souvent sous la forme indolore avec de la suffocation et autres signes d'insuffisance cardiaque. C'est cette forme asthmatique qui les caractérise surtout.

Les anomalies électrocardiographiques des infarctus récidivants

peuvent être tout à fait nivelées et atypiques (Popov et Gvatoua, 1958). Dans les nécroses microfocales répétées de la région du champ cicatriciel (séquelle de l'infarctus primitif), les électrocardiogrammes peuvent ne plus subir de modifications ultérieures malgré la progression active de la maladie.

L'infarctus du myocarde traînant est d'une évolution assez grave : ordinairement, la capacité de travail des malades est plus ou moins perdue ; la fréquence des issues fatales est élevée.

Forme intermédiaire
(nécroses en foyers)

Chaque clinicien sait qu'entre les crises angineuses et l'infarctus du myocarde, il y a toute une série de cas cliniques de caractère transitoire, qui sont « plus que l'angine de poitrine et moins que l'infarctus du myocarde ». Il s'agit d'un accès angineux prolongé, mais ne s'accompagnant pas dans la suite du syndrome propre à l'infarctus. A la différence de l'accès angineux ordinaire durant 2-5-10 minutes, les douleurs, qui sont du même type, se distinguent par leur durée prolongée : 15-30-45 minutes ; le plus souvent, c'est l'angine de décubitus. On observe le même jour sur l'électrocardiogramme une dépression du segment *ST* et une onde *T* négative (quelquefois seulement diphasique). Le soir du même jour, on constate parfois une légère hyperthermie (37° et quelques dixièmes) : le lendemain, l'élévation de la température peut se maintenir ou déjà passer ; quelquefois, la subfébrilité dure 2 jours. A l'examen du sang à la fin de la première journée, on découvre une leucocytose légère sans déviation neutrophile, après un ou deux jours, celle-ci disparaît. Dès les premières heures, on observe une faible élévation du taux de la transaminase glutamino-oxaloacétique et parfois de l'aldolase et, selon nos données, également de la ribonucléase. L'hémodynamique n'est pas perturbée ; si cet incident ne se produit pas sur un terrain cardiosclérosé de vieille date, il n'y a pas non plus de modifications à l'examen du cœur (sauf s'il y avait des altérations athéroscléreuses de l'aorte et d'autres territoires vasculaires antérieures à l'état donné).

Dans les ouvrages médicaux soviétiques, une grande attention a été accordée à cette forme (Vovsi, Chestakov, A. Miasnikov). Elle a pour base la formation de petits foyers de myomalacie et de nécrose sur terrain d'ischémie du muscle cardiaque. De petits thrombus sont également possibles dans les secteurs d'athérosclérose sténosante des coronaires, nul doute que des troubles vasomoteurs et du métabolisme du myocarde participent également à leur genèse.

L'intensité du syndrome clinique dans cette forme intermédiaire varie fortement ; dans certains cas, il ne dépasse pas beaucoup la crise angineuse ordinaire (prolongée), dans d'autres, il se rapproche du tableau de l'infarctus du myocarde (micro-infarctus). Sou-

vent, les altérations en foyers dans cette forme sont multiples, disséminées dans le muscle cardiaque, et le syndrome clinique est alors plus grave, ressemblant davantage à l'infarctus du myocarde (forme atypique et fruste).

On peut schématiquement distinguer deux variétés de cette forme intermédiaire : l'une comportant des foyers d'ischémie et de dystrophie (elle rappelle l'angine de poitrine), l'autre, des nécroses en foyers (elle se rapproche de l'infarctus dont elle est à vrai dire une forme atténuée). Le *Tableau 9* représente les données permettant leur différenciation pratique.

Tableau 9

Différenciation des formes d'insuffisance coronarienne (maladie ischémique du cœur)

Forme	Manifestations cliniques					
	Caractère des douleurs	Durée des douleurs	Modifications de l'E.C.G.	Hyperthermie	Leucocytose	Réactions enzymatiques
Angine de poitrine	Au cours d'un effort physique	10 minutes au plus	Néant	Néant	Néant	Sans changement
Dystrophie myocardique en foyers	A l'effort et au repos	15-45 mn	Dépression du segment *ST* et modifications de l'onde *T*	»	»	» »
Petits foyers de nécrose (micro-infarctus)	*Idem*	15-45 mn	*Idem*	Petite élévation les 1-2 premiers jours après les douleurs	Petite augmentation les 1-2 premiers jours après les douleurs	Petite élévation de l'activité des enzymes
Infarctus du myocarde de grandes dimensions	Etat angineux	Une heure et plus	Dynamique typique	Elévation pendant plusieurs jours	Augmentation de longue durée	Forte augmentation de l'activité des enzymes

Cette forme, de même que l'infarctus du myocarde, se rapporte au deuxième stade de l'athérosclérose coronarienne. Elle s'observe sans doute même plus souvent que les infarctus typiques du myocarde et, de même que l'infarctus, sert de maillon entre le premier stade (ischémique) de l'athérosclérose et le troisième (cardioscléreux).

Cardiosclérose

La *cardiosclérose*, c'est-à-dire la prolifération de tissu conjonctif dans le myocarde dans l'athérosclérose coronarienne, est secondaire à deux troubles fondamentaux intimement liés : la déficience constante et prolongée de l'irrigation sanguine du myocarde (ischémie) et la formation de nécroses.

Le syndrome clinique de cette forme n'est pas le même selon les cas. On peut individualiser au moins trois formes de la cardiosclérose athéroscléreuse :

a) la forme ischémique à évolution lente, caractérisée par des altérations plus ou moins diffuses du muscle cardiaque ;

b) la forme postnécrotique (post-infarctoïde) à évolution plus rapide, quelquefois même aiguë et caractérisée par une atteinte fibreuse du myocarde en foyers (parfois assez étendus) ;

c) la forme intermédiaire ou mixte où le tissu fibreux du muscle cardiaque prolifère tant en raison d'insuffisance prolongée de l'irrigation sanguine du myocarde que de nécroses de celui-ci étendues ou circonscrites.

Cette troisième forme de la cardiosclérose athéroscléreuse est bien sûr la plus fréquente. Les trois formes ont des symptômes communs, pourtant leur nature peut varier suivant les cas.

Dans la cardiosclérose, l'angine de poitrine n'est pas aussi fréquente qu'aux stades plus précoces de l'athérosclérose coronarienne (Ier et IIe stades). Certes, le mécanisme responsable des phénomènes angineux dans l'athérosclérose des coronaires peut continuer à agir dans la cardiosclérose, car dans l'un ou l'autre secteur du lit coronarien des conditions peuvent se créer qui déterminent une insuffisance coronarienne soudaine ou aiguë sous forme de spasmes, de thrombus, d'occlusion de la lumière des coronaires par des plaques de caractère passager (angine de poitrine) ou définitif (infarctus du myocarde). La sténocardie apparaît ordinairement quand les altérations cardioscléreuses ne sont pas diffuses ou tout au moins très étendues, quand une bonne partie du muscle cardiaque reste exempte d'altérations dégénératives ou scléreuses et capable de réagir à l'ischémie par des signaux douloureux.

La *dyspnée* est un des symptômes principaux les plus précoces de la cardiosclérose. Elle peut longtemps ne s'observer qu'au cours de mouvements ; dans la suite elle survient après les repas, plus tard encore, la nuit. La dyspnée progresse à un rythme différent

selon les sujets. L'entraînement joue un grand rôle : les personnes accoutumées à des efforts musculaires n'éprouvent pas de dyspnée pendant longtemps, malgré la présence d'autres signes patents de cardiosclérose ; quant à celles qui ne sont pas habituées aux efforts musculaires, elles commencent à l'éprouver de bonne heure, bien avant qu'apparaissent d'autres symptômes de la maladie. Il est évident qu'ici se manifeste la faculté d'adaptation de l'appareil cardio-vasculaire.

La *contractilité du myocarde* dans la cardiosclérose diminue ordinairement plus ou moins. A l'étude du débit cardiaque (ou du débit systolique) on obtient des valeurs moindres, surtout dans la forme diffuse, moins souvent, dans la forme focale. La ballistocardiographie révèle également des écarts et cela, nous l'avons déjà dit, d'assez bonne heure. La vitesse circulatoire est ralentie, ce qui atteste aussi une force de propulsion du cœur diminuée (Téplov, 1941). Un des signes d'apparition de l'insuffisance cardiaque dans la cardiosclérose est la tendance à une *accélération du pouls.* Toutefois, il faut remarquer que ce signe très caractéristique des cardiopathies décompensées est fréquemment absent dans la cardiosclérose. Il est possible que se manifeste ainsi une excitabilité diminuée des éléments nerveux intracardiaques, surtout du nœud de Keith et Flack, par suite de l'ischémie et de la dystrophie du myocarde. La fréquence relativement moins grande de l'atteinte du cœur droit et, par conséquent, une propension moins grande à l'hypertension veineuse (en particulier à une stase moins forte dans les veines caves en comparaison des valvulopathies décompensées) sont aussi cause de la tendance moins régulière et moins marquée des cardioscléreux à une accélération du pouls. Dans la cardiosclérose du cœur droit, la stase veineuse et la tachycardie sont plus fortement prononcées. La mesure de la pression veineuse permet, jusqu'à un certain point, de préciser si c'est le cœur gauche seul ou aussi le droit qui souffre dans la cardiosclérose : dans le premier cas, la pression veineuse n'est pas augmentée, dans le second, elle l'est.

La *stase dans la petite circulation* (signe de défaillance du cœur gauche) est observée dans les formes plus graves ou dans les cas avancés. Les malades sont alors incommodés par la suffocation dont les accès surviennent la nuit ou au cours de mouvements. La toux et les râles hypostatiques ajoutés aux données radiologiques complètent le tableau de la stase pulmonaire.

L'*augmentation du foie* dans la cardiosclérose est parfois observée plus tôt que la stase pulmonaire et l'asthme. Un assez grand nombre de malades continuent à se sentir assez bien et se considèrent capables de travailler, pourtant, leur foie est déjà gros. Dans ces cas, il y a, bien entendu, de la dyspnée. Dyspnée et hépatomégalie sont observées de longues années, sans progression notable.

Du point de vue fonctionnel, on sait que le ventricule droit

est plus faible que le gauche et si, dans la cardiosclérose, des signes de sa fatigue apparaissent, alors que le cœur gauche fonctionne de façon satisfaisante, ce n'est pas encore une raison d'estimer que les altérations scléreuses sont localisées seulement dans le cœur droit. Ordinairement, on note alors certaines modifications du ventricule gauche (d'autant plus qu'il est atteint dans l'athérosclérose des coronaires beaucoup plus souvent que le droit).

L'*augmentation des dimensions du cœur* est un symptôme fréquent de la cardiosclérose. Dans l'angine de poitrine ou l'infarctus du myocarde, comme manifestations des Ier et IIe stades de l'athérosclérose coronarienne, il n'y a pas augmentation du cœur, au stade scléreux de la maladie cette augmentation est observée à des degrés divers dans la plupart des cas. Elle est fonction de l'*hypertrophie* du muscle cardiaque, ainsi que de la dilatation tonogène et myogène. Dans l'hypertrophie cardiaque, on constate un choc de la pointe, et quelquefois un choc du cœur, assez fort ; à la radio, on trouve une pointe arrondie. On sait que les modifications électrocardiographiques sont également caractéristiques. Bien que des signes anatomopathologiques d'hypertrophie cardiaque soient observés presque régulièrement dans la cardiosclérose, il ne faut pas oublier que seulement dans certains cas ils revêtent un caractère diffus et étendu, qu'habituellement ils sont peu ou modérément prononcés. Dans la cardiosclérose, on ne rencontre pas ces degrés d'hypertrophie qui caractérisent les affections valvulaires ou la maladie hypertensive, l'emphysème pulmonaire, etc.

Les signes cliniques de l'hypertrophie cardiaque sont surtout accusés chez les malades qui, en même temps que l'athérosclérose, présentent une hypertension artérielle ou chez ceux atteints d'athérosclérose prononcée de l'aorte et de ses grosses ramifications. En dehors de ces deux conditions qui en favorisent l'apparition, l'hypertrophie cardiaque n'est que relativement faible dans la cardiosclérose. Si nous avons parlé plus haut d'hypertrophie du myocarde en tant que réaction particulière à un trouble de l'irrigation sanguine, cette thèse n'est vraie qu'appliquée à des altérations plus précoces et moins intenses ; à mesure que le processus progresse et avec le temps, cette réaction diminue.

La *dilatation des cavités cardiaques* trahit l'étendue de la dégénérescence cicatricielle du myocarde ; ordinairement, elle n'apparaît qu'à une période avancée. Mais n'oublions pas que la plupart du temps l'hypertrophie comme la dilatation du cœur s'observent quand le malade ne ressent encore aucun trouble. Il est notoire que souvent le médecin découvre une dilatation du cœur par sclérose chez des personnes qui ne se plaignent pas de leur cœur et restent des années capables de travailler. Probablement que la dilatation du cœur est alors dans une certaine mesure d'un caractère tonique (compensateur) en sorte que le volume de sang propulsé dans le système artériel augmente et par cela même neutralise l'af-

faiblissement de l'énergie d'expulsion, dû aux lésions cicatricielles du myocarde.

L'absence d'augmentation des dimensions cardiaques dans une cardiosclérose avancée parle en faveur du caractère focal des lésions athérosclércuses. Une forte augmentation, au contraire, atteste que ces lésions sont assez étendues.

Le plus souvent, on constate une augmentation du cœur à gauche confirmée par la radiologie. Ceci s'explique par une atteinte athéroscléreuse plus fréquente et plus prononcée des coronaires du ventricule gauche, une surcharge plus forte de cette partie du cœur, une fréquente association de l'athérosclérose coronarienne à la maladie hypertensive et un développement simultané de la sclérose de l'aorte et des artères périphériques de la grande circulation.

Ce qui caractérise bien la cardiosclérose athéroscléreuse, c'est la combinaison de modifications de dimensions et de forme du cœur et d'altérations de l'aorte (configuration aortique).

En même temps, il importe de signaler qu'il n'est pas si rare qu'ait lieu une augmentation du cœur à droite due à des lésions du ventricule droit. Ceci s'observe en cas d'altérations athéroscléreuses des artères alimentant le cœur droit ou bien encore lorsqu'il y a association de la cardiosclérose à la sclérose de l'artère pulmonaire et à des affections pulmonaires (emphysème, pneumosclérose). Lorsqu'on apprécie les atteintes du cœur droit, il faut tenir compte, comme nous l'avons déjà dit, des influences secondaires de l'hypoxémie et de l'apparition d'autres signes de l'insuffisance cardiaque. Voilà pourquoi les modifications de dimensions du cœur aux stades avancés de la cardiosclérose sont d'un caractère mixte et dépendent du cœur droit aussi bien que du gauche.

L'examen radiokymographique permet de bien préciser l'état du myocarde dans la cardiosclérose et, dans certains cas, de différencier les altérations scléreuses en foyers des altérations diffuses.

Certains troubles anatomiques du cœur cardiosclérosé sont confirmés par l'auscultation, par exemple le *timbre métallique accusé* de la fermeture des valvules sclérosées et calcifiées de l'aorte (en combinaison habituellement avec la sclérose de celle-ci).

Les *valvulopathies de nature scléreuse* se rencontrent sans aucun doute et même plus souvent qu'on ne le pense. Ainsi, le souffle systolique aortique ne doit pas être dans tous les cas rapporté seulement à des lésions de l'aorte. Des processus de cicatrisation de la base de la valvule aortique conduisant en cas de ratatinement du tissu conjonctif à la *sténose de l'isthme aortique* s'observent dans pas moins de 3 % des cas de cardiosclérose. Ils s'accompagnent d'un souffle systolique rude dans le 2ᵉ espace intercostal droit lequel, comme le souffle aortique, se propage dans le sens du courant sanguin vers les vaisseaux. A la différence du souffle aortique de la sténose scléreuse de l'isthme ce bruit est suivi d'un *frémissement systolique* plus ou moins prononcé dans cette même région (comme dans les

sténoses rhumatismales de l'isthme aortique). La formation de cette affection valvulaire peut s'accompagner par ailleurs d'autres signes qui lui sont propres : l'hypertrophie du ventricule gauche et la diminution de l'amplitude du pouls artériel (baisse de la tension systolique). Il est vrai qu'une sténose de l'isthme aortique de cette nature est rarement importante.

L'*insuffisance des valvules aortiques* est pour la cardiosclérose un phénomène exclusif. Pourtant, un médecin aussi averti que Romberg considérait en son temps que l'étiologie athéroscléreuse de l'insuffisance aortique n'est pas tellement inhabituelle (il l'a trouvée dans 3 % de tous les cas d'insuffisance aortique de nature diverse). Il est à signaler que l'insuffisance aortique de la cardiosclérose doit son développement non pas à des atteintes du muscle cardiaque mais à une affection athéroscléreuse de l'aorte avec dilatation de sa lumière laquelle, dans de rares cas, s'observe déjà dans le *conus arteriosus*.

Dans nos cas du même genre (trois d'entre eux ont été corroborés par l'autopsie) nous avons entendu un souffle diastolique net dans le 2ᵉ espace intercostal à droite et au point de Botkine-Erb ; le pouls et la différentielle étaient modifiés de façon correspondante.

Dans la cardiosclérose on observe moins souvent une *atteinte de la mitrale*. Celle-ci est provoquée par des cicatrices dans le myocarde à la limite atrioventriculaire qui ne resserrent pas tant l'orifice mitral qu'elles entraînent plutôt l'élargissement de l'anneau valvulaire, l'agrandissement de la cavité du ventricule gauche et le raccourcissement des piliers sclérosés du cœur ; toutes ces conditions conduisent à l'apparition d'une insuffisance mitrale limitée (sans atteinte des valvules mitrales). Il vient s'y ajouter ordinairement une composante fonctionnelle sous forme d'affaiblissement des propriétés toniques des mêmes structures musculaires en raison de surtension, surtout dans les conditions d'ischémie.

La dilatation notable du ventricule gauche et la défaillance cardiaque constituent des conditions supplémentaires favorisant l'apparition d'une insuffisance mitrale fonctionnelle relative. On comprend d'après ce qui précède que pratiquement dans la cardiosclérose athéroscléreuse nous ayons souvent une insuffisance mitrale. A la différence de l'insuffisance endocarditique, elle ne s'accompagne de sténose que dans des cas exceptionnellement rares. L'insuffisance mitrale isolée (sans sténose) chez les angineux ou les malades atteints d'autres troubles coronariens est suffisamment typique dans la cardiosclérose. Elle est suivie de symptômes habituels tels que le souffle systolique et l'affaiblissement du premier bruit à la pointe, l'éclat du deuxième bruit sur l'artère pulmonaire ; ce défaut a ordinairement sa répercussion sur les dimensions et la configuration du cœur.

Les souffles systoliques apexiens peuvent dans la cardiosclérose

être : a) dus à une régurgitation, c'est-à-dire à une insuffisance mitrale de nature scléreuse, et au reflux du sang du ventricule gauche dans l'oreillette gauche ; b) intraventriculaires, c'est-à-dire dépendant de la vibration des piliers sclérosés du cœur et de leurs cordes, des modifications des structures conjonctives du myocarde (champs cicatriciels par exemple). La méthode phonographique élaborée à l'Institut de Thérapeutique (Savtchenkov) permet de les différencier. Cette méthode consiste dans l'enregistrement des phénomènes sonores au moyen d'une sonde munie d'un capteur et introduite dans l'œsophage sous contrôle radioscopique. Le souffle systolique de régurgitation est enregistré au niveau de l'oreillette gauche, le souffle intraventriculaire, au niveau du ventricule gauche.

Les *troubles du rythme et de la conduction* constituent une composante très fréquente et importante du tableau clinique de la cardiosclérose athéroscléreuse. On peut affirmer que l'apparition d'*arythmie* dans la plupart des cas d'infarctus du myocarde est due à des altérations athéroscléreuses antérieures à cet infarctus. Ainsi, selon nos données, la *fibrillation auriculaire* se rencontre dans 1,8 % des cas d'infarctus primitif récent et dans 17 % des cas d'infarctus répétés ; dans la cardiosclérose, on la note en général dans près de 40 % des cas. Ceci se rapporte aussi dans une certaine mesure à l'extrasystole et aux troubles de la conduction. Aussi peut-on supposer que, dans l'infarctus du myocarde, ces troubles dépendent non pas tant des foyers récents de nécrose que de l'ischémie et de la sclérose du myocarde antérieures à l'infarctus (lequel a pu seulement donner l'impulsion à la naissance des troubles du rythme). Parkinson et Campbell (1930) ont remarqué un certain « antagonisme » entre la fibrillation auriculaire et l'infarctus du myocarde récent dans le fait de la rareté de leur association. Lang a attiré l'attention sur la rareté de la thrombose coronarienne aiguë dans la cardiosclérose évoluant avec fibrillation auriculaire. Notre collaborateur Gorokhovski (1957) comparant la fréquence de l'infarctus aigu du myocarde dans les groupes de cardiosclérose évoluant avec fibrillation auriculaire et sans elle a obtenu les données suivantes : le premier groupe comprenait seulement 2 cas d'infarctus (sur 76 malades), le deuxième, presque la moitié des malades. Il est évident que dans la cardiosclérose athéroscléreuse avec fibrillation auriculaire, certaines conditions nécessaires à la genèse d'un infarctus aigu manquent. Selon Lang et Strajesko, la cause en est un trouble des processus biochimiques du myocarde l'accumulation de métabolites insuffisamment oxydées, ce qui fait diminuer la réactivité excessive des coronaires, leur tendance aux contractions toniques.

La fibrillation auriculaire en tout cas caractérise au plus haut point la forme indolore de l'athérosclérose coronarienne. Comme on sait, pas moins de la moitié des cas de fibrillation auriculaire concernent la cardiosclérose (Ariev, 1924 ; Tour, 1929). Par con-

séquent, on peut individualiser une forme arythmique (indolore) de la cardiosclérose athéroscléreuse ; elle est fonction apparemment de l'atteinte des coronaires plus fines ou d'une dystrophie lente et progressive et de la dégénérescence conjonctive du myocarde. Il est possible qu'alors l'athérosclérose artérielle, ne se manifestant ni par des spasmes ni par des thromboses, provoque une déficience de l'irrigation sanguine du bassin sous-endocardique commun des coronaires. En vérité, on avait supposé pour commencer que, dans l'athérosclérose, la fibrillation auriculaire fût secondaire à la sclérose de l'artère nourricière du nœud de Keith et Flack (Abdoulaïev, 1935). Sans nier cette éventualité, il faut indiquer que les examens minutieux du cœur de malades morts de cardiosclérose avec ou sans fibrillation auriculaire exécutés par Gorokhovski (sur la base d'examens non seulement morphologiques mais encore vasographiques et radioanatomiques) n'ont pas permis d'arriver à la conclusion que le développement de la fibrillation auriculaire dans la cardiosclérose a pour cause une atteinte athéroscléreuse élective des vaisseaux alimentant l'oreillette droite et le nœud de Keith et Flack, car de tels cas sont rares. On n'est pas parvenu non plus à confirmer l'hypothèse d'une localisation élective ou prépondérante des foyers cicatriciels dans cette zone lors de fibrillation auriculaire : elle s'observe souvent dans les lésions fibreuses étendues et diffuses de localisation multiple (cf. Pojarisski, 1963).

Ainsi, dans la cardiosclérose, la raison de l'apparition d'une fibrillation auriculaire est surtout un trouble métabolique du tissu nodal de l'oreillette droite. On comprend de ce point de vue que les premiers temps et quelquefois pendant plusieurs années, la fibrillation auriculaire n'apparaisse que pour une courte durée (forme paroxystique).

Les *extrasystoles* dans la cardiosclérose ne se rencontrent pas moins souvent, mais elles n'ont pas une importance clinique aussi grande que la fibrillation auriculaire. De plus, il faut reconnaître que nous n'avons pas encore de notion nette de l'importance des extrasystoles en général : dépendent-elles d'influences nerveuses ou de la présence de lésions en foyers dans le myocarde ? On estime ordinairement que plus le malade est âgé, plus les extrasystoles sont dues à des lésions organiques, chez les plus jeunes, elles résultent de troubles fonctionnels et nerveux. On admet aussi que, toutes proportions gardées, l'extrasystole parle chez les personnes âgées en faveur d'une cardiosclérose. Mais un vieillard (surtout s'il est atteint d'athérosclérose coronarienne) peut avoir des troubles neurovégétatifs.

Les *blocs cardiaques* dans la cardiosclérose athéroscléreuse se rencontrent souvent si on tient compte des troubles de la conduction que l'on ne découvre qu'à l'examen électrocardiographique. Nos données d'analyse font ressortir des troubles de la conduction de toutes sortes dans 17 % des cas de cardiosclérose étudiés à notre

clinique. Il est vrai que, dans la fibrillation auriculaire, il est impossible de juger des troubles de la conduction atrioventriculaire.

En tout cas, la dissociation auriculoventriculaire du Ier degré (allongement de l'espace *PQ* sur l'électrocardiogramme, périodes de Luciani-Wenckebach) et le ralentissement de la conduction intraventriculaire (élargissement du complexe *QRS*) ne peuvent être appréciés comme une manifestation de la cardiosclérose que lorsqu'ils sont plus ou moins fixes. En effet, plus nous recourons aujourd'hui à la méthode électrocardiographique, plus elle révèle de faibles écarts par rapport aux chiffres normaux dans les indices *PQ* et *QRS* et plus il faut faire preuve de prudence pour éviter toute exagération dans l'appréciation de ces écarts témoignant d'une souffrance myocardique. C'est autrement toutefois qu'il faut considérer le *bloc incomplet*. Quoique la composante fonctionnelle y ait aussi quelque importance, ce qui s'exprime, en particulier, dans la possibilité d'exercer une action passagère sur ce bloc par action sur les appareils nerveux (le diminuant par l'atropine et l'augmentant par la digitale), ordinairement cette forme se combine à d'autres manifestations de la cardiosclérose et il y a tout lieu de la considérer comme le résultat du développement de tissu cicatriciel le long du faisceau de His ou à son voisinage. On constate alors seulement une atteinte partielle du faisceau de His avec intégrité d'une partie des fibres ; ces dernières subissent une surcharge fonctionnelle, c'est pourquoi elles ne transmettent pas tous les influx, mais n'en laissent passer qu'un sur deux ou trois. On comprend donc que cette transmission difficile soit soumise à des fluctuations sous l'action de facteurs neuroréflexes, pharmacodynamiques et autres.

Dans une certaine mesure, ceci est vrai aussi des *troubles de la conduction intraventriculaire*, dissociation longitudinale du type bloc des branches ou de leurs ramifications. Dans la plupart des cas, ces troubles ont pour cause des foyers cicatriciels ou dégénératifs et nécrotiques le long du tissu nodal ou à son voisinage. Mais l'importance des facteurs nerveux et neurohumoraux pouvant provoquer ou aggraver la perturbation de la conduction se manifeste ici également (nous avons exposé plus haut l'interprétation que Tchernogorov donne des troubles de la conduction en partant des positions de la théorie de Vvédenski et de la parabiose).

C'est tout autrement qu'il faut considérer le *bloc complet*. Il est secondaire à une atteinte anatomique du faisceau de His. Dans l'athérosclérose coronarienne, l'apparition de ce syndrome indique toujours des altérations anatomiques dans le septum. Dans la cardiosclérose, le bloc complet est, à la différence de certaines autres de ses formes, un phénomène définitif. Il est vrai qu'il peut parfois céder la place au bloc incomplet, ce qui prouve que dans le bloc complet une partie du faisceau de His peut être conservée intacte. Si la destruction du faisceau est totale, il s'établit un bloc complet.

Le passage du bloc incomplet au bloc complet (et *vice versa*) est un des états les plus dangereux de la cardiosclérose, car c'est précisément en ces périodes qu'une bradycardie accusée survient (jusqu'à 16 pulsations à la minute), ce qui entraîne l'apparition du syndrome de Morgagni-Adams-Stokes (vertige, perte de connaissance avec pâleur du visage, crampes musculaires, etc.). Tous les malades atteints de ce syndrome et que nous avons observés souffraient de cardiosclérose athéroscléreuse.

Les troubles de la conduction peuvent, dans une certaine mesure, déterminer la localisation des lésions cardiosciéreuses. Ainsi, les blocs transversaux parlent le plus souvent d'une atteinte de la cloison ; le bloc de branche et de ramifications précise le siège des foyers cicatriciels dans le ventricule droit et dans le gauche.

Anévrisme du cœur

Le syndrome clinique de l'*anévrisme du cœur* semblait encore si flou il y a peu de temps que son diagnostic n'était possible que pour peu de médecins. Ainsi, en 1914, d'après les données tirées par Sternberg des ouvrages médicaux, sur 300 cas autopsiés ce diagnostic n'avait été établi du vivant du malade que deux fois. Le premier fut déterminé, semble-t-il, par un clinicien de Kazan, Kasembek, en 1896, lequel donna également la description du syndrome. Dans la suite, des cas de diagnostic d'anévrisme chronique du vivant du malade ont été décrits par Iakovlev (1927), Pletnev et d'autres.

Aujourd'hui, la situation a changé : l'anévrisme du cœur est correctement diagnostiqué par les médecins de nombreux établissements cliniques et hospitaliers, et il s'avère de plus en plus que sa fréquence est assez grande parmi les formes de souffrance myocardique.

Nous avons eu l'occasion d'observer ces dernières années un grand nombre de malades atteints d'anévrisme du cœur. Au cours de cette période les cliniques que j'ai dirigées ont vu paraître les travaux de Volynski et Issakov (Léningrad, 1949) et du professeur Kogan (Moscou, 1950-1956) qui présentent l'analyse d'environ 100 cas. En outre, 100 autres cas font partie du travail d'Olénina, collaboratrice de l'Institut de Thérapeutique.

Il nous faut avant tout préciser le problème de l'origine de ce mal.

Du point de vue anatomopathologique, l'anévrisme du cœur est une proéminence circonscrite du muscle du ventricule gauche (ordinairement). Dans cette partie il y a un champ cicatriciel dans lequel s'incruste du tissu musculaire demeuré indemne. Ce vaste champ cicatriciel est dû à la destruction de fibres musculaires. Dans la plupart des cas, sa formation est la conséquence de la nécrose du myocarde. L'amincissement extrême de la paroi du ventri-

cule gauche sur un secteur assez étendu en est la condition *sine qua non*.

L'étude des dossiers médicaux de personnes atteintes d'anévrisme du cœur ne laisse aucun doute sur le fait que la plupart d'entre elles ont eu, dans un passé plus ou moins proche, voire quelquefois lointain, un infarctus du myocarde parfois répété. L'expérience montre que les délais de développement d'anévrisme après infarctus du myocarde sont extrêmement variés : chez certains l'anévrisme est comme la prolongation de l'infarctus (son issue ou sa complication immédiate) et, pour cette raison, il en est pratiquement indissociable dans le temps ; chez d'autres, il fait son apparition plusieurs mois et même plusieurs années après l'infarctus.

Toutefois, il ne faudrait pas croire que l'infarctus du myocarde soit la seule cause d'apparition d'un anévrisme. Dans nombre de cas, chez les malades qui en sont atteints on ne relève pas de signes d'infarctus subi dans le passé. Ce groupe constitue, selon nos données, 10 % des cas. Certes, l'absence d'anamnèse d'infarctus du myocarde n'exclut pas que ce dernier ait pu évoluer atypiquement et ne pas être diagnostiqué. Il est fort probable qu'un anévrisme se développe sans infarctus sur un terrain de dégénérescence conjonctive du myocarde lors d'insuffisance coronarienne chronique. Il n'est pas exclu qu'un rôle soit joué dans la formation de l'anévrisme par les multiples petits foyers de nécrose qui peuvent entraîner la fibrose disséminée du myocarde. L'hypertension artérielle qui est relevée dans le passé d'au moins 70 % des malades atteints d'anévrisme est un facteur très important dans la genèse de ce mal. Lorsque l'anévrisme s'est formé, la tension artérielle n'est généralement plus élevée. Il faut croire que l'hypertension fait saillir davantage le myocarde à l'endroit du champ cicatriciel. La baisse de la tension artérielle atteste que la contractilité du myocarde s'est affaiblie en raison de la formation du sac anévrismal.

On peut admettre que lorsque le myocarde présente des cicatrices étendues, l'effort physique favorise la formation d'un anévrisme, surtout en période d'infarctus aigu ou immédiatement après. On peut parfois s'assurer de l'importance de ce facteur d'après des exemples d'anévrismes post-infarctoïdes aigus avec ruptures.

Plus haut nous avons cité les données de Kipchidzé qui, ayant provoqué chez des lapins un infarctus du myocarde en combinant le nourrissement des animaux au cholestérol à des efforts musculaires excessifs, nota alors la formation d'anévrismes du cœur. Nestérov (1948-1963) obtint l'anévrisme cardiaque chez des animaux atteints d'infarctus du myocarde expérimental (produit par ligature des coronaires) également en leur faisant effectuer un travail musculaire. Il faut indiquer que l'anévrisme est souvent observé chez des malades n'ayant pas modifié leur régime de vie après un infarctus du myocarde et continuant à fournir des efforts physiques.

On diagnostique ordinairement les anévrismes de la paroi antérieure du cœur ; ce sont les plus fréquents.

Le signe clinique le plus manifeste de l'anévrisme cardiaque est une *pulsation* en un secteur déterminé, souvent facile à voir. La plus caractéristique est la pulsation de la paroi antéro-latérale du cœur au-dessus de la pointe ou dans sa région (pulsation précordiale). La pulsation supra-apexienne est un signe pathognomonique de l'anévrisme cardiaque, on ne la rencontre dans aucune autre maladie. Ainsi localisée, on peut la distinguer nettement du choc apexien. La pulsation anévrismatique dans la région de la pointe est difficile à discerner du choc apexien, mais elle est souvent d'un autre caractère que le choc de la pointe : étalée dans le temps, elle a plus d'expansion. On constate cette pulsation sur une superficie variant de 3 à 6 cm^2 et plus. Le choc apexien est plus net, plus centré, plus court. Quelquefois, la pulsation anévrismatique se manifeste étonnamment tôt, dès la période aiguë, peu après le début de l'infarctus du myocarde. Par la suite dans de tels cas elle peut empirer ou s'affaiblir avec le temps (et même disparaître) en raison de la formation de masses thrombotiques murales dans le sac anévrismal. L'organisation de masses thrombotiques peut consolider la paroi amincie du cœur et diminuer par là même sa pulsation et le danger de rupture.

Dans certains cas, la pulsation est si forte qu'elle ébranle la paroi thoracique sur une assez grande étendue. Mais la plupart du temps elle est peu perceptible et on ne la discerne que lors d'un examen attentif de la région précordiale ; le mieux est d'examiner cette région à hauteur du corps du sujet, latéralement. Quelquefois, la pulsation n'est visible que si le malade repose sur le flanc gauche. Les faibles ondulations vermiculaires de la paroi thoracique lors d'anévrisme du cœur ont le caractère d'une vague qui déferle ; le choc cardiaque ou apexien ne coïncidant pas avec le mouvement pulsatoire de la paroi anévrismatique, on observe un certain « balancement ».

Il faut signaler que, dans l'anévrisme, surtout s'il est de grandes dimensions, on remarque parfois la proéminence de la paroi thoracique dans cette région sous la forme d'une « voussure précordiale».

Sur 70 malades observés par Dodachvili (1958), cette pulsation précordiale a été notée chez 44 (63 %). Quelquefois, l'anévrisme est situé sur la paroi postérieure ; la pulsation peut alors être transmise. Nestérov a observé la pulsation dans 28 cas (22 malades avec anévrisme antérieur, 6 avec anévrisme postérieur) sur 55.

On note environ chez $^1/_3$ des malades des souffles à l'auscultation dans la région de l'anévrisme. Il faut distinguer deux sortes de souffles : péricardiques et myocardiques. Le frottement péricardique de l'anévrisme apparaît dans le même ordre que le frottement analogue de la *pericarditis epistenocardica* dans l'infarctus aigu du myocarde. Dans la région de l'anévrisme en règle presque géné-

rale, on voit se développer dans le péricarde un processus inflammatoire fibrineux entraînant la formation d'adhérences pleuropéricardiques. Sur 102 cas autopsiés d'anévrisme du cœur, Sternberg a observé des altérations péricardiques dans 92 et dans 10 seulement un péricarde indemne. Le frottement péricardique de l'anévrisme cardiaque se distingue de celui de l'infarctus aigu du myocarde par sa permanence et sa rudesse.

L'anévrisme du cœur s'accompagne en outre d'un autre souffle dont le caractère et l'origine méritent notre attention. C'est un souffle au timbre rude et élevé que nous comparerons à un piaulement : il rappelle le son vibrant (et même plutôt le ton) émis par une corde insuffisamment tendue (comme si sa tension s'était quelque peu relâchée), son maximum est constaté dans la région de l'anévrisme, mais à la différence du frottement péricardique, il est assez largement étendu. Quelquefois, ce souffle est de caractère « menaçant » : les malades le déterminent eux-mêmes (probablement par la palpation) et déclarent que « quelque chose d'étrange se passe dans leur cœur », « qu'il piaule ». Ce phénomène insolite les inquiète ou les déprime (ils considèrent l'apparition de ce souffle comme une menace pour leur vie et, hélas, souvent ils n'ont pas tort). Ce souffle s'enregistre phonographiquement à la systole comme à la diastole (en début de diastole), aussi peut-on le qualifier de systolo-diastolique. D'après nos données, l'apparition de ce souffle est un signe certain de formation d'un anévrisme. (Il est vrai qu'on ne le constate pas chez tous les malades, loin de là.) Il est absent dans les anévrismes accompagnés de péricardite ainsi que dans ceux dont la pulsation est faible par suite du remplissage du sac anévrismal par des caillots sanguins et du développement de sa thrombose. Enfin, le souffle cesse d'être entendu quand l'activité cardiaque faiblit. Ce souffle n'est évidemment pas lié à une insuffisance mitrale, car il n'est pas purement systolique. Pour la même raison, il n'est pas dû à une lésion des piliers du cœur ou de leurs cordes tendineuses. Il ressemble beaucoup au souffle systolo-diastolique de la perforation du septum interventriculaire. Si ce souffle anévrismatique survient quand l'anévrisme s'étend aussi à cette cloison (dans les localisations apexiennes par exemple), il est difficile à différencier du souffle de la perforation (de même type que dans la maladie de Roger-Tolotchinov). Mais ordinairement le souffle anévrismatique se distingue de celui de la perforation : a) par un timbre plus élevé, soprano ; b) par un caractère plus monotone, plus rigide (alors que le souffle de la perforation est crescendo) ; c) par sa propagation vers les vaisseaux à travers la moitié gauche du cœur (alors que le souffle de la perforation se transmet vers la droite).

Le problème du mécanisme d'apparition du souffle anévrismatique ne peut être résolu pour l'instant qu'hypothétiquement. Deux causes de sa genèse sont possibles. L'une est liée à la formation

du sac anévrismal dans lequel peuvent survenir des turbulences quand il se remplit ou se vide de sang pendant la systole et la diastole. On peut supposer qu'un tel sac possède une sorte de gorge par laquelle le sang accède comme par un étroit goulet dans la cavité plus large de l'anévrisme pour refluer par cette voie dans la partie principale du ventricule gauche et de là dans l'aorte. Ainsi, l'anévrisme représente en quelque sorte une troisième chambre sur la voie du sang des veines pulmonaires dans l'aorte (oreillette — ventricule — anévrisme — ventricule) et le passage du sang du ventricule au sac anévrismal peut s'accompagner d'un souffle systolique, semblable à celui qui prend naissance lors du passage du sang à travers un orifice aortique rétréci ou à travers un orifice normal dans une aorte élargie par un anévrisme ; le mouvement contraire, de sortie du sac, doit répéter le souffle dès le début de la diastole. Sans doute faut-il tenir compte de cette nature du souffle anévrismatique mais, évidemment, en cas d'anévrisme présentant un orifice relativement étroit dans la paroi cardiaque. Comme le montrent les confrontations clinico-anatomiques, de tels cas sont fort rares, l'explication que nous venons de donner de la genèse des souffles anévrismatiques ne suffit donc pas.

La seconde cause tient à la tension du tissu cicatriciel formant la paroi de l'anévrisme. Le souffle qui en résulte peut être comparé à celui qu'on obtient en pliant du parchemin ou à la vibration d'une corde tendue insuffisamment, c'est-à-dire dans des conditions physiques proches de celles qui surviennent dans la paroi anévrismatique pendant la systole et la diastole du cœur. D'après cette explication, ce souffle coïncide avec le premier bruit, car il en est en réalité la partie qui se forme lors de la tension systolique de la cicatrice cardiaque, mais il se prolonge jusqu'au début de la diastole en raison de la vibration en retour de la membrane cicatricielle. En faveur de cette explication, nous pouvons citer certaines de nos observations selon lesquelles ce même « piaulement » ou « grincement » est entendu parfois dans la cardiosclérose sans anévrisme avéré, c'est-à-dire quand dans la paroi cardiaque existent de vastes champs cicatriciels (« ravaudages » de tissu conjonctif), mais sans qu'il y ait proéminence nette de cette paroi et formation d'anévrisme. Ce phénomène, c'est le *bruit du cal cicatriciel du cœur*.

A l'auscultation, on révèle encore un symptôme qui se rencontre souvent dans l'anévrisme cardiaque, c'est le *bruit de galop*. Il résulte d'une forte perturbation de la tension diastolique du cœur (renforcement du troisième bruit cardiaque).

L'examen radiologique (fig. 66) est de la plus haute importance pour le diagnostic de l'anévrisme. On aperçoit sur le contour du ventricule gauche une saillie ; la partie proéminente de la paroi cardiaque est d'ordinaire nettement pulsatile ; cette pulsation est appelée paradoxale parce que pendant la systole le contour cardiaque ne se déplace pas vers l'intérieur comme il serait normal mais

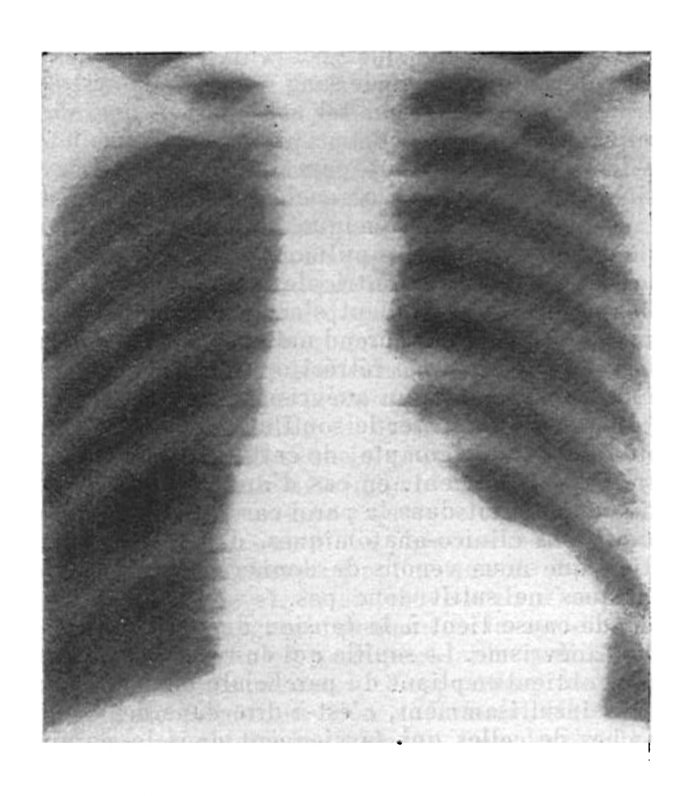


Fig. 66. Kymogramme d'un anévrisme sacciforme du ventricule gauche

vers l'extérieur. En cas de formation de thrombus muraux dans la cavité anévrismale, ainsi que de formation d'adhérences péricardiques, la pulsation peut être faible ou même totalement manquer.

Le déplacement latéral du contour de l'ombre cardiaque dans l'anévrisme est encore plus net à la radiokymographie (Guelstein et Ivanitskaïa, 1937). La percussion comme l'examen radiologique attestent en règle presque générale une augmentation notable du cœur à gauche.

Les données électrocardiographiques sont également fort démonstratives, elles permettent de diagnostiquer l'anévrisme cardiaque plus tôt et avec plus de précision (fig. 67).

Comme l'ont montré Pétrovski et Rabkine (1962), l'électrokymographie est la méthode la plus importante et la plus probante de dépistage de l'anévrisme du cœur. Actuellement, cette méthode connaît une extension méritée (Toumanovski et Garmach, 1962 ; Olénina, Afanassieva et Bolchakova, 1962 ; Orlov, 1963).

L'électrocardiographie s'avère également de quelque secours pour le diagnostic de cette forme. Plus exactement, on y relève d'habitude les signes manifestes d'un infarctus du myocarde étendu subi dans un passé plus ou moins proche ou lointain. Par conséquent, l'électrocardiographie aide à confirmer ou à diagnostiquer un infarctus passé en tant que cause de l'anévrisme et non l'anévrisme lui-même. Zenzinov (1949) en accord avec les données de Wilson

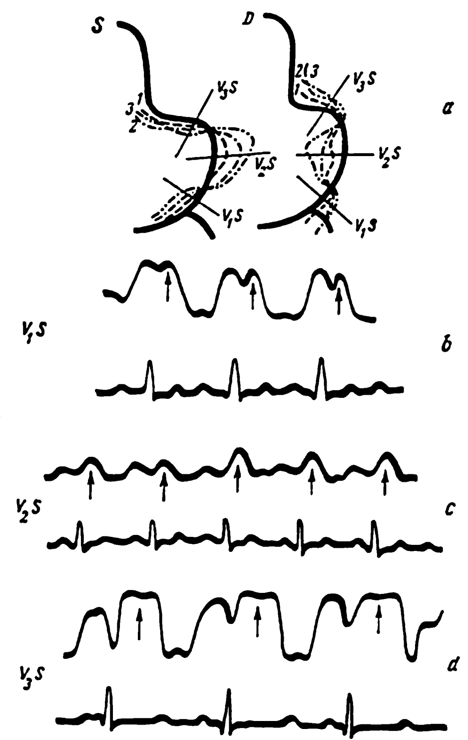


Fig. 67. Electrokymogramme dans l'anévrisme du cœur :

a — points sur l'ombre des ventricules droit et gauche à partir desquels on relève l'électrokymogramme ; *b* — électrokymogramme relevé à partir du 1er point du ventricule gauche : V_1S, onde paradoxale au début de la systole ; *c* — électrokymogramme relevé à partir du 2e point : V_2S, onde paradoxale occupant le milieu de la systole ; *d* — électrokymogramme relevé à partir du 3e point : V_3S, onde paradoxale occupant toute la systole

souligne comme particularité de l'électrocardiogramme caractéristique de l'anévrisme du cœur son aspect « figé » (après un infarctus) : dans les dérivations précordiales se note une élévation du segment *RST* qui se maintient après la période aiguë de l'infarctus qu'elle caractérise en général, sans aucune dynamique pendant les mois ou les années qui suivent ; en outre, on relève une déflexion *QS* profonde, la baisse ou l'absence de l'onde *R*, l'inversion de l'onde *T*.

Parmi les autres aspects cliniques de l'anévrisme, il faut signaler une tendance opiniâtre à l'*insuffisance cardio-vasculaire*. Bon nombre de malades, il est vrai, portent un sac dans leur cœur sans

exprimer aucune plainte pendant un certain temps. Ils peuvent même tomber dans un état d'euphorie en raison de l'issue favorable de l'infarctus du myocarde qu'ils ont subi, d'autant plus qu'ordinairement les douleurs angineuses qui les tourmentaient avant ne réapparaissent plus. Mais chez la plupart des malades, une dyspnée s'installe bientôt et elle progresse irrésistiblement. A sa suite apparaissent d'autres symptômes d'insuffisance cardiaque (d'abord celle du cœur gauche et, plus tard, complète).

Les *troubles du rythme* et *de la conduction* s'observent tout comme dans la cardiosclérose athéroscléreuse. A signaler seulement qu'en cas de ces troubles, l'anévrisme s'étend ordinairement aux régions du cœur proches du septum interventriculaire et même à ce dernier.

La thrombose pariétale et la péricardite sont souvent à l'origine d'une hyperthermie ; d'ordinaire, la température est très irrégulière, subfébrile, périodique. Elle s'accompagne d'une leucocytose légère avec déviation à gauche.

Les thrombus cardiaques dans l'anévrisme peuvent provoquer des embolies responsables des infarctus des reins, de la rate et d'autres viscères, ainsi que des embolies dans le cerveau, etc. Ces thrombo-embolies et l'insuffisance cardiaque sont cause de la mort des malades atteints d'anévrisme du cœur, alors que la rupture d'un anévrisme chronique est une issue relativement rare.

Athérosclérose de l'aorte

L'*athérosclérose de l'aorte* s'accompagne rarement de troubles subjectifs. Les plaintes caractéristiques en sont des sensations douloureuses (aortalgies). Les douleurs aortiques ne se rencontrent que dans quelques cas d'athérosclérose de l'aorte thoracique ; souvent elles font défaut, malgré d'importantes altérations anatomiques. On ne sait par quoi expliquer l'inconstance de ce symptôme. Certains cliniciens rapprochent l'aortalgie de l'angine de poitrine et estiment que ces douleurs aortiques sont dues à des lésions ostiales des coronaires et à l'ischémie du myocarde. Il faut pourtant distinguer l'aortalgie de la sténocardie. Les douleurs aortiques sont rétrosternales et ressenties comme une pesanteur ou une brûlure ; elles irradient dans les membres supérieurs, le cou et la partie supérieure de l'abdomen. Elles ne prennent pas la forme nette d'accès, durent plusieurs heures et parfois des journées entières, devenant tantôt plus fortes, tantôt plus faibles ; quelquefois elles ne sont ressenties que dans les articulations des épaules (et sont alors prises pour du rhumatisme). Ces douleurs, comme celles de l'angine de poitrine, peuvent apparaître ou empirer lors d'efforts musculaires ou d'émotions, mais à la différence de la sténocardie, elles surviennent aussi souvent dans le repos complet. Elles s'accompagnent quelquefois de paresthésies, surtout du bras gauche.

On peut présumer que l'aortalgie est fonction de l'excitation des éléments nerveux des parties externes de la paroi aortique (plexus aortique). Il est vraisemblable que cette excitation soit liée à des processus réactionnels de la paroi aortique athéroscléroséе (surtout s'il y a formation d'ulcères athéroscléreux et réaction inflammatoire aseptique de la part de l'adventice). Le caractère périodique de ce symptôme s'explique par les conditions hémodynamiques (variations de la pression intra-aortique). Il est moins probable que l'aortalgie dépend de spasmes ou de lésions des *vasa vasorum* de l'aorte. Qu'elle soit provoquée par des réflexes partant de l'aorte et agissant sur le système coronarien est un point de vue peu fondé et qui réduit à zéro la spécificité de ce phénomène, bien que, évidemment, l'association de la sténocardie à l'aortalgie soit parfaitement réelle. Le trouble de la déglutition, qui se rencontre parfois lors d'élargissement et d'épaississement athéroscléreux de l'aorte thoracique et qui est dû à la compression de l'œsophage et à son déplacement, mérite notre attention. La dysphagie qui en résulte est probablement provoquée ou aggravée par des réflexes émanant des plexus nerveux périaortiques.

Si, dans l'athérosclérose de l'aorte, les orifices du tronc brachiocéphalique et de la carotide gauche sont rétrécis, des symptômes d'insuffisance de la circulation cérébrale peuvent apparaître sous forme de vertiges et de lipothymies. Ces phénomènes sont particulièrement fréquents lors du passage de la position horizontale à la verticale. Le rétrécissement des orifices de ces artères peut causer en même temps un trouble de la circulation dans les membres supérieurs avec sensation de faiblesse, paresthésies, douleurs dans les bras pendant ou après les efforts musculaires. Quand, par suite de l'athérosclérose de l'aorte, les orifices des artères intervertébrales sont rétrécis dans la cage thoracique, dans ses parois postérieure et latérales des douleurs surviennent qui rappellent la névralgie intercostale.

Les signes objectifs d'athérosclérose de l'aorte thoracique obtenus à l'examen clinique habituel n'apparaissent plus ou moins nets que dans les formes prononcées et suffisamment avancées. On relève alors une pulsation à droite du sternum dans le 2[e] espace intercostal (ce phénomène est très rarement observé et seulement quand l'aorte ascendante est fortement atteinte).

La palpation de l'aorte met en évidence nombre de signes cliniques précieux. Ainsi, lors d'athérosclérose plus ou moins prononcée, on relève une pulsation rétrosternale due à l'élargissement et surtout à l'allongement de l'aorte athéroscléroséе et à la position élevée de sa crosse.

La percussion ne donne pas de critères sûrs pour le diagnostic. Cette méthode convient davantage à l'investigation de l'aorte thoracique. Dans l'athérosclérose de celle-ci, la zone de matité au niveau du 2[e] cartilage costal et du 2[e] espace intercostal déborde le

sternum de 1 à 3 cm à droite. L'augmentation excentrique du diamètre de l'aorte s'explique par son allongement et sa courbure et ne reflète pas le degré véritable de sa dilatation. Ce phénomène est constaté à la percussion seulement lors de forte altération de l'aorte thoracique (il est ordinairement associé à l'hypertension artérielle). Pour l'apprécier correctement, il est nécessaire de tenir compte de l'état du diaphragme (lorsque le diaphragme est élevé, la crosse de l'aorte est déroulée, même chez les bien portants).

L'auscultation de l'aorte thoracique athéroscléroséе est d'une grande importance pour le diagnostic. Très souvent, dans les formes avancées on relève un souffle systolique d'une intensité qui peut être faible ou forte et d'un timbre doux ou rude. Ce souffle apparaît ou se renforce ordinairement quand on propose au malade de mettre ses mains derrière sa tête (signe de Sirotinine-Koukovérov). Il s'explique par le fait que 1) la rigidité et l'épaississement de la paroi aortique produisent un certain rétrécissement relatif de la lumière de l'aorte au moment de l'expulsion de l'ondée sanguine par le ventricule gauche (plus exactement, une absence de dilatation convenable de la partie initiale de l'aorte) ; 2) les valvules aortiques sont parfois épaissies et rigides en même temps que sclérosées ; 3) la surface interne de l'aorte athéroscléroséе présente certaines rugosités dues à la formation de plaques athéroscléreuses, à leur ulcération et calcinose.

Le souffle diastolique est rarement entendu quand l'athérosclérose aboutit à une insuffisance valvulaire aortique. Le symptôme auscultatoire constant de l'athérosclérose de l'aorte thoracique est l'éclat du deuxième bruit dans le 2[e] espace intercostal droit provoqué par une différence accrue entre la pression au-dessus et au-dessous des sigmoïdes. Ce phénomène est dû à une pression sanguine plus forte vers la fin de la systole cardiaque par suite de l'épaississement (la rigidité) des parois aortiques. L'éclat du deuxième bruit au foyer aortique n'est nullement causé par l'hypertension artérielle, bien qu'il soit évidemment plus accentué et plus constant lorsque l'athérosclérose et l'hypertension sont associées. Il n'est pas rare que ce deuxième bruit au foyer aortique revête un caractère métallique, ceci en liaison avec l'épaississement des valves des sigmoïdes et quelquefois avec leur calcification. Il convient de tenir compte de ce que ces symptômes de l'athérosclérose de l'aorte thoracique sont nettement discernables à l'auscultation de la région de la fosse jugulaire (et non seulement dans le 2[e] espace intercostal droit).

L'athérosclérose de l'aorte thoracique conduit à l'hypertrophie excentrique du ventricule gauche ; elle atteint rarement des dimensions importantes. L'aorte sclérosée perd sa souplesse, ce qui freine le passage de l'ondée sanguine systolique et constitue un obstacle de plus au travail de propulsion du cœur. Le surmenage fonctionnel de celui-ci entraîne alors son hypertrophie, laquelle

est aggravée s'il y a simultanément athérosclérose des coronaires. L'hypertrophie du ventricule gauche s'accompagne d'un renforcement du choc apexien et d'une modification correspondante de la forme du cœur (arrondissement de la pointe, configuration aortique). Avec le temps, le ventricule gauche hypertrophié éprouve un surmenage qui peut, dans certains cas, susciter un léger degré d'insuffisance de celui-ci. C'est alors que la dyspnée apparaît. En clinique, on accorde peu d'attention à l'apparition éventuelle d'insuffisance cardiaque dans l'athérosclérose de l'aorte, parce qu'il y a ordinairement dans ces conditions lésion des coronaires et cardiosclérose, ce à quoi l'on attribue l'insuffisance cardiaque. Nous avons pu observer la dyspnée lors d'atteinte élective et intense de l'aorte (il faut alors tenir compte de l'importance de l'ischémie cérébrale causée par la sclérose ostiale du tronc brachiocéphalique et de la carotide gauche).

Un des indices de l'athérosclérose de l'aorte est le pouls caractéristique qui accompagne cet état. Il se distingue par une ascension anacrotique relativement plus rapide, une absence de plateau systolique, une descente catacrotique presque privée d'oscillations dites élastiques et relativement profonde. A la palpation, ce pouls s'avère légèrement rapide, bondissant, rappelle celui de l'insuffisance aortique, sans donner toutefois le tableau typique de *pulsus celer*. Le pouls est ici modifié en raison des troubles de l'élasticité subis par les parois aortiques. Plus l'athérosclérose aortique est prononcée, plus l'aorte perd ses propriétés élastiques et plus nette est l'altération indiquée de l'onde pulsatoire. Dans les autres lésions de l'aorte (l'aortite syphilitique par exemple) ces modifications se rencontrent également, mais ne sont pas si accusées : la raison en est que dans l'athérosclérose l'induration se propage habituellement à une zone plus grande.

Quand la crosse de l'aorte est fortement athéroscléroséе, on constate parfois une différence d'amplitude dans la pulsation des deux artères radiales, c'est-à-dire un *pulsus differens* ; ce phénomène s'explique par la sclérose de l'aorte au départ du tronc brachiocéphalique et de l'artère sous-clavière gauche.

Les modifications de la tension différentielle correspondent au caractère du pouls. La tension artérielle varie alors de façon assez régulière : la tension systolique s'accroît légèrement, la diastolique diminue, ce qui entraîne l'augmentation de la différentielle. La diminution de l'élasticité des parois de l'aorte dans l'athérosclérose aortique est cause des variations de la tension artérielle.

Dans l'athérosclérose de l'aorte et de ses grosses ramifications, l'élévation de la tension maxima n'est ordinairement pas grande et ne dépasse pas 150-160 mm Hg. La tension minima diminue elle aussi modérément (jusqu'à 60-70 mm Hg), mais l'amplitude de la tension différentielle est considérablement accrue (jusqu'à 80-90 mm Hg). Cette élévation est un signe fréquent d'athéroscl-

rose des gros vaisseaux, bien qu'elle n'atteigne pas toujours les chiffres indiqués parce que d'autres facteurs peuvent agir simultanément sur le niveau de la tension artérielle et niveler même le symptôme décrit.

Les travaux classiques de Weber ont montré que l'*onde pulsatoire*, née dans l'aorte sous l'effet de sa distension par le sang lors de la systole du ventricule gauche, se propage à la périphérie à une vitesse dix fois supérieure à celle du sang. En d'autres termes, l'onde pulsatoire (c'est-à-dire les oscillations de la paroi vasculaire allant de la partie initiale de l'aorte vers la périphérie) précède de beaucoup l'ondée sanguine qui l'a engendrée et qui chemine dans la lumière vasculaire. La vitesse de propagation de l'onde pulsatoire dans la paroi vasculaire est moins grande dans une artère souple (élastique) que dans une artère rigide (non élastique). L'induration de la paroi vasculaire entraînant une diminution de son élasticité s'accompagne d'un accroissement de la vitesse de l'onde pulsatoire.

Cette valeur est mesurée par enregistrement simultané du pouls des artères carotide et fémorale ; on calcule le retard de la deuxième onde par rapport à la première en comparaison du chemin parcouru (fig. 68).

On dispose déjà d'une assez grande bibliographie concernant le problème des variations de la vitesse de l'onde pulsatoire dans ces affections (Khvilivitskaïa, Nikolaéva, Tour et Ofitsérov, 1929 ; Nikitine, 1951 ; Morozov, 1953).

Certains auteurs estiment que c'est l'hypertension artérielle qui agit le plus fortement sur la vitesse de l'onde pulsatoire ; d'autres que les deux facteurs (hypertension et induration de la paroi aortique résultant de la sclérose) agissent dans une égale mesure ; d'autres encore que c'est l'influence de l'induration, donc de la sclérose, qui a le plus d'importance. Des collaborateurs de l'Institut de Thérapeutique, Lokchina et Pouchkar, ont montré que chez les personnes souffrant de maladie hypertensive sans signes d'athérosclérose, la vitesse de l'onde pulsatoire dans la moitié des cas ne diffère pas de la normale, dans l'autre, elle est légèrement accrue. Dans la normale, elle oscille entre 4,6 et 8,4 m/s (6,7 m/s en moyenne) ; dans la maladie hypertensive, entre 5 et 12,7 m/s (8,3 m/s en moyenne). Les auteurs pensent que cette accélération de l'onde pulsatoire dans la maladie hypertensive est due à un début d'induration scléreuse de l'aorte, non diagnostiquée cliniquement. Chez les athéroscléreux, la propagation de l'onde pulsatoire est notablement accélérée et varie de 8,4 à 14,2 m/s (9,7 m/s en moyenne).

Quand l'athérosclérose est associée à l'hypertension, la vitesse de l'onde pulsatoire est augmentée au maximum et s'établit en moyenne à 14-15 m/s (avec des oscillations allant de 10 à 21,7 m/s).

Dans l'*athérosclérose de l'aorte abdominale*, des douleurs pouvant simuler des affections du tractus gastro-intestinal surviennent

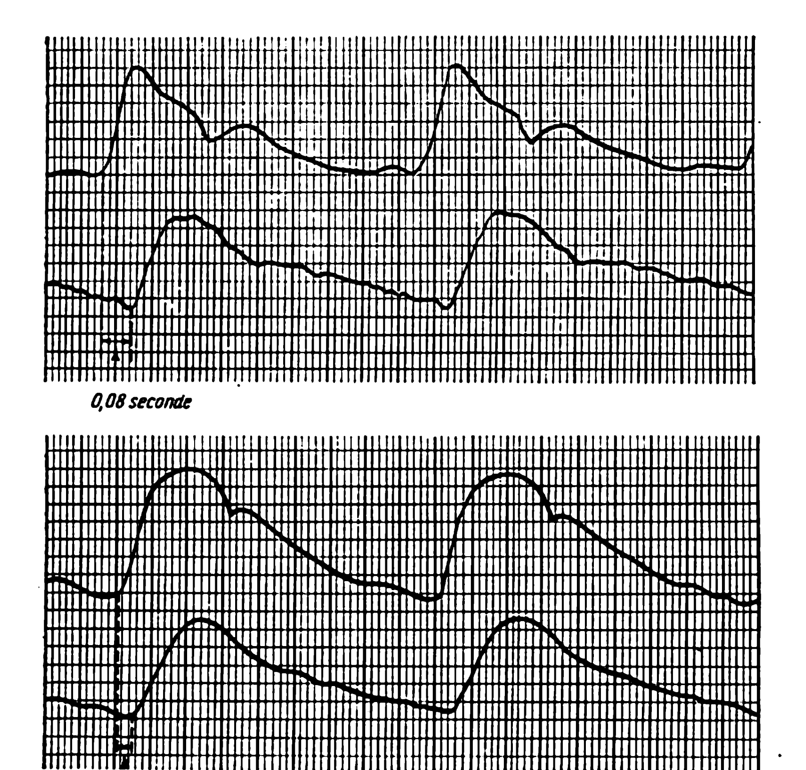


Fig. 68. Vitesse de l'onde pulsatoire chez un sujet normal (en haut, la différence entre l'artère carotide et la fémorale : 0,08 s) et chez un athéroscléreux (en bas, cette différence est de 0,035 s)

dans l'abdomen et les viscères abdominaux. Elles sont difficiles à distinguer de l'angine dite abdominale.

A l'examen de l'abdomen on observe parfois une forte *pulsation*, et l'anévrisme de l'aorte abdominale peut être alors diagnostiqué visuellement.

Quand on la palpe à travers la paroi abdominale, l'aorte athérosclérosée donne l'impression d'être fortement indurée en même temps qu'irrégulière et sinueuse. Quelquefois on prend cette aorte indurée pour une tumeur. Pour le diagnostic de l'anévrisme la pulsation aortique surtout a de l'importance ; on constate alors dans la région de l'aorte abdominale une formation compacte, ordinairement cylindrique étirée de haut en bas, hyperpulsatile, mais en cas de formation de thrombus muraux, cette pulsation peut être absente. La palpation de l'aorte abdominale athérosclérosée est rendue difficile par la présence de la paroi abdominale et des intestins.

L'aorte abdominale athérosclérosée, surtout quand elle est élargie par un anévrisme, fait entendre parfois un souffle systolique à l'auscultation. Le niveau auquel il se forme est facile à définir par la sonde acoustique spéciale construite à cet effet par Savtchenkov de l'Institut de Thérapeutique (cette sonde introduite par l'œsophage pénètre dans l'estomac et l'intestin).

Lors d'anévrismes disséquants et de ruptures de l'aorte, un collapsus aigu survient, le pouls est imperceptible, le malade manque d'air, éprouve une poussée de sueur froide, visqueuse. Bientôt apparaît un « syndrome myélitique » : atteinte des membres inférieurs, paresthésies, troubles sphinctériens, violentes douleurs dans les jambes, les lombes, le périnée. Ce syndrome est provoqué par la perturbation de l'irrigation sanguine de la moelle, surtout dans sa zone marginale (Erokhina, Ogourtzova et Moguilevtchik, 1958). En outre, on observe, bien que non obligatoirement, des douleurs précordiales, rétrosternales, irradiant le long du rachis. Il se produit des hémorragies dans le médiastin, les bronches, l'œsophage et d'autres organes. Dans la thrombose avec oblitération partielle de la lumière aortique, la symptomatologie rappelle celle de l'anévrisme disséquant, mais on relève une tendance à des thrombo-embolies fréquentes et nettement accusées dans des organes divers.

La *radiologie* est d'une importance décisive pour le diagnostic de l'athérosclérose de l'aorte. L'examen radioscopique standard de l'aorte sclérosée met en évidence une certaine dilatation, généralement légère, qui peut être régulière sur toute la partie visible de l'aorte ou avoir un caractère régional, voire focal. Dans l'athérosclérose de l'aorte thoracique, l'élargissement de la crosse et de la partie descendante est le plus caractéristique (les autres parties situées plus bas sont difficiles à différencier par radiologie standard). D'ordinaire, on ne constate pas de tendance aux anévrismes, dans de rares cas, toutefois, on peut obtenir des tableaux démonstratifs d'anévrisme cylindrique athéroscléreux de l'aorte. Autre signe plus prononcé de l'athérosclérose de l'aorte thoracique, c'est son allongement, qui entraîne une exagération de la courbure aortique (*arcus prominens*) et l'élargissement de la fenêtre aortique.

L'ombre intense de l'aorte est aussi observée très souvent dans l'athérosclérose, mais on arrive assez rarement à découvrir des plaques d'opacité par radiologie standard. A signaler que, d'après les données de Baranova (1935), les parois normales et sclérosées de l'aorte ne marquent pas de différence d'intensité de l'opacité à la radiographie, car elles sont également transparentes aux rayons X.

Les signes énumérés ne sont nullement pathognomoniques de l'athérosclérose, car on les rencontre également dans d'autres affections de l'aorte. Ainsi, l'élargissement du diamètre aortique n'atteste pas toujours une lésion de l'aorte, car il est ordinairement fonction de la situation transversale du cœur et de la position éle-

vée du diaphragme, et seule la mesure comparée de la largeur de l'ombre de l'aorte ascendante et descendante dans les incidences obliques, où il est possible de le faire, et de la dimension de l'aorte descendante par le procédé Kreizfuchs (au passage d'une masse opaque dans l'œsophage) permet de diagnostiquer l'athérosclérose, en particulier, si on recourt à l'orthodiagramme ou au téléradiogramme et qu'on tient compte des normes d'âge et de constitution. Ce même élargissement de l'aorte thoracique se rencontre à l'âge mûr et dans la vieillesse (c'est ce qu'on appelle l'ectasie sénile de l'aorte, état qui n'a rien à voir avec l'athérosclérose), et surtout dans la maladie hypertensive, sans parler d'autres affections (l'aortite par exemple). L'allongement de l'aorte est souvent une particularité constitutionnelle ; en général, elle est observée dans la maladie hypertensive et apparaît de même avec l'âge. Une opacité exagérée de l'aorte se rencontre lors de tension diastolique élevée. Est pathognomonique de l'athérosclérose seulement le caractère tigré de l'ombre décelant des calcifications.

La *kymographie* permet de différencier de façon précise les signes radiologiques de lésions de l'aorte thoracique dans l'athérosclérose et dans la maladie hypertensive. Dans l'athérosclérose on constate une déformation des dents sur le kymogramme, les dents présentent une crête biseautée et une diminution d'amplitude (Zodiev, Arkouski). Matvéeva (1956), collaboratrice de notre clinique, a établi qu'on pouvait, par la kymographie, différencier les altérations aortiques de l'athérosclérose de celles de la maladie hypertensive, si on effectue l'examen en oblique antérieure gauche. Les dents obtenues sur les radiographies de l'aorte et qui rappellent par leur forme les dents ventriculaires sont d'un type tout à fait particulier caractéristique de l'hypertension artérielle. Sous cette incidence des dents petites et déformées sont à considérer comme pathognomoniques d'une aorte athéroscléroséé, mais dans de nombreux cas le kymogramme ne présente pas de dents (fig. 69). Après analyse de kymogrammes de l'aorte en oblique antérieure gauche aux différents stades de la maladie hypertensive, ainsi que dans les cas d'hypertension associée à l'athérosclérose aortique, Matvéeva a montré que la présence d'athérosclérose dans l'hypertension modifiait le caractère hypertensif (« ventriculaire ») des dents et les déformait, les aplatissait de façon typique pour l'athérosclérose aortique.

Le diagnostic kymographique des foyers de calcification de l'aorte est d'une grande importance. La méthode radiologique de dépistage de la calcinose dans tel ou tel tissu est bien connue. La radiographie permet de déterminer les calcifications dans les plaques athéroscléreuses même au cours de l'examen anatomique.

La calcinose est beaucoup plus souvent répandue dans la partie abdominale que thoracique de l'aorte athéroscléroséе. C'est pour-

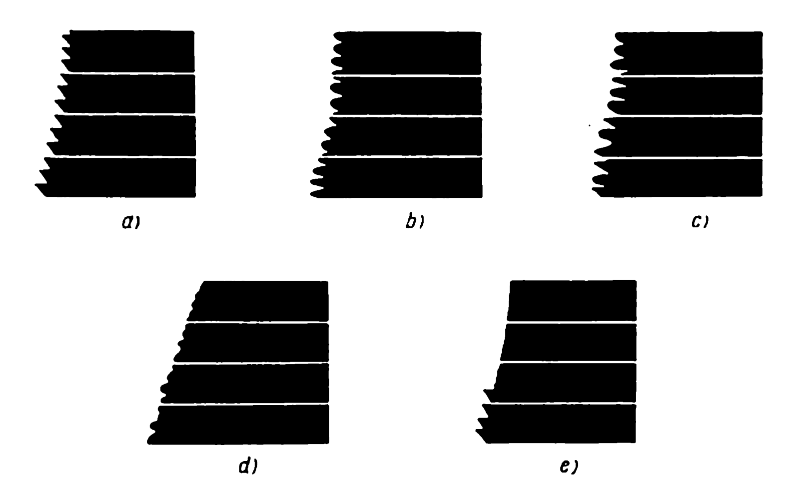


Fig. 69. Schéma des formes des dents du kymogramme de l'aorte en oblique antérieure gauche :

a — dans la norme ; *b* — dans la maladie hypertensive ; *c* — dans la maladie hypertensive associée à l'athérosclérose ; *d* — dans l'athérosclérose ; *e* — dans une athérosclérose accusée

quoi longtemps on a accordé peu d'attention à la calcinose en tant que critère de l'athérosclérose dans les examens radiologiques de l'aorte thoracique.

Spektorova de l'Institut de Thérapeutique a mis au point une méthode assez simple d'investigation de la calcinose de l'aorte, de sa partie abdominale surtout, ainsi que de ses ramifications. Cette méthode consiste à comprimer l'abdomen avec une chambre à air et à effectuer des radiographies de face et de profil. Par les radiographies on dépiste la présence de formations compactes de formes et de grandeurs diverses le long de l'aorte ou de ses ramifications. Elles sont linéaires ou en taches (fig. 70). Dans nombre de cas, l'aorte tout entière représente un étui calcifié. La calcinose peut être découverte aux orifices des artères rénales, ce qui est d'une grande importance pour comprendre la pathogénie de l'hypertension dans l'athérosclérose. Elle est souvent constatée dans les gros vaisseaux des membres. La calcinose de l'aorte abdominale a été découverte chez 51,8 % des malades atteints d'athérosclérose coronarienne (infarctus du myocarde). On la rencontre souvent chez des personnes ne présentant pas d'autres signes cliniques d'athérosclérose vasculaire ou toute autre forme de pathologie des vaisseaux. Aussi cette méthode d'investigation est-elle importante pour le diagnostic d'une athérosclérose latente. En même temps, si on a découvert une lésion de l'aorte abdominale,

cette méthode aide à apprécier correctement les symptômes pathologiques émanant des viscères abdominaux et propres à l'athérosclérose de l'aorte abdominale et de ses grosses ramifications, mais ordinairement considérés d'un autre point de vue.

On a commencé à appliquer ces derniers temps l'*aortographie*, c'est-à-dire l'examen de l'aorte après injection intra-aortique de



Fig. 70. Radiogramme dans l'athérocalcinose de l'aorte abdominale

liquide opaque. Celui-ci peut donner de précieux renseignements sur les altérations de l'aorte au niveau de la naissance des artères rénales principales et pareillement permettre de découvrir un anévrisme de l'aorte abdominale, d'établir le degré de calcification de ses parois, le degré de rétrécissement de sa lumière et si son oblitération est totale ou partielle.

Athérosclérose des grosses artères issues de l'aorte

L'*athérosclérose des carotides* peut conditionner des troubles de la circulation cérébrale tels que céphalées, vertiges et parésies liés à une ischémie relative homolatérale de la matière cérébrale. Ces derniers temps, grâce à l'emploi de l'artériographie, il s'est avéré que les thromboses athéroscléreuses pouvaient provoquer de graves lésions cérébrales analogues à celles observées dans les thromboses athéroscléreuses des artères intracrâniennes (v. plus loin).

L'*athérosclérose de la zone sinu-carotidienne* peut mettre en évidence le syndrome sinu-carotidien décrit par Siegler (1948), Evans (1952) et Aksiantzev (1956). Des facteurs neuro-émotionnels en provoquent l'apparition, ainsi que des facteurs mécaniques (la compression du sinus carotidien avec la main ou par changement de position du corps, mouvement brusque de la tête et du cou, inclinaison excessive du corps, effort fait en toussant ou en se rasant, port de cols serrés, etc.). Ce syndrome est caractérisé par la triade suivante : bradycardie, hypotension artérielle, syncope. On distingue pour cette raison trois aspects du syndrome : cardio-inhibiteur, vaso-dépresseur et cérébral. Outre la bradycardie (qui se réalise par l'intermédiaire du pneumogastrique), le premier aspect se manifeste par un bloc sino-auriculaire, atrioventriculaire ou intraventriculaire ; le deuxième, par une chute de la tension artérielle (indépendamment du ralentissement des contractions cardiaques) consécutive à la dilatation des vaisseaux périphériques, et le troisième par un évanouissement, des convulsions pouvant être précédés de vacillement, vertiges, nausées, tintement dans les oreilles, scotome ou cécité passagère.

On a décrit des cas où ce syndrome entraînait la mort par arrêt du cœur, surtout après intervention chirurgicale sur cette zone ou tentatives de faire cesser un accès de tachycardie paroxystique en appuyant sur la région du sinus (Salomon, 1958).

Une élévation de la tension artérielle peut aussi provoquer son apparition par le fait que dans ces conditions la paroi vasculaire rigide comprime les éléments nerveux. Ce syndrome se rencontre dans d'autres atteintes de la zone sinu-carotidienne, en particulier chez de jeunes sujets non athéroscléreux, et, par conséquent, n'est pas pathognomonique de l'athérosclérose.

Dans la genèse du syndrome sinu-carotidien, la variation de l'excitabilité des centres nerveux en réponse à l'irritation de la zone réflexogène sinu-carotidienne a une grande importance. Ces actions réflexes sur les centres nerveux conduisent précisément à des spasmes locaux des vaisseaux cérébraux, qui conditionnent la symptomatologie correspondante. Il est possible que le mécanisme sinu-carotidien joue un certain rôle dans la naissance des troubles de la circulation cérébrale habituellement observés chez les athéroscléreux

reux et que l'on rattache à une lésion des vaisseaux cérébraux.

Selon les données de Saradjichvili et Mouskhélichvili (1941), l'athérosclérose ulcéreuse de la zone sinu-carotidienne se complique souvent d'une thrombose de la carotide interne ; cet état entraîne un tableau clinique sévère des troubles cérébraux sous forme d'hémiparésies, de syndrome optico-pyramidal, de lésions en foyers des hémisphères correspondants.

L'*athérosclérose des artères rénales* est devenue de nos jours plus facile à diagnostiquer en raison de la mise au point de la méthode angiographique. On observe alors un rétrécissement irrégulier et la

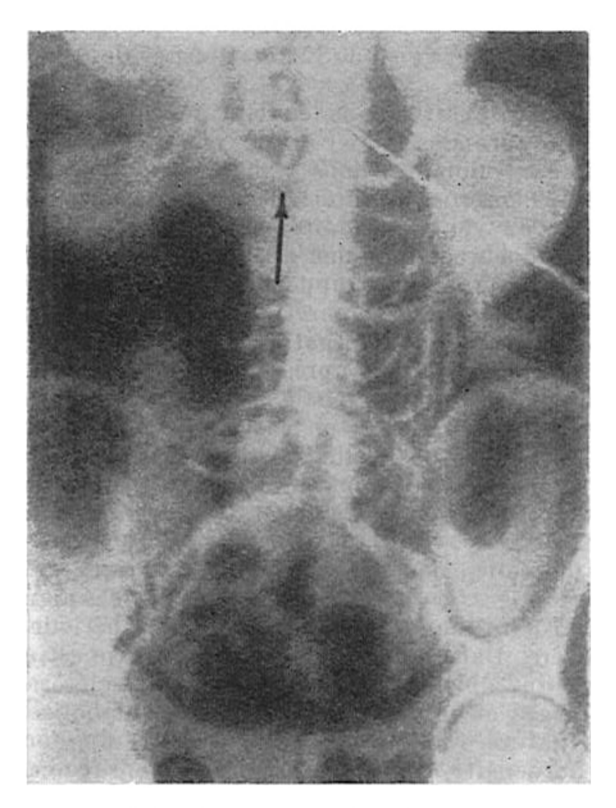


Fig. 71. Rétrécissement athéroscléreux de l'artère rénale principale droite

déformation des artères (fig. 71), et dans la thrombose par athérosclérose, l'occlusion des artères ; la masse opaque remplit ordinairement l'extrémité borgne dilatée. On peut aussi recourir à des radiographies pour mettre en évidence des dépôts calciques à l'orifice ou le long des artères rénales. La méthode radiologique permet de

découvrir une diminution des dimensions du rein du côté correspondant due à la néphrocirrhose athéroscléreuse.

Le tableau clinique de l'athérosclérose des artères rénales est déterminé par le stade de la maladie. Au Ier stade, le tissu rénal éprouve une insuffisance d'irrigation sanguine, c'est-à-dire une ischémie. L'hypertension artérielle symptomatique (selon le mécanisme pathogénique de Goldblatt) est le syndrome principal du rétrécissement des artères rénales par athérosclérose. L'ischémie rénale peut être constatée en évaluant le débit sanguin des reins qui est alors notablement diminué. L'albuminurie est un des symptômes du Ier stade de la maladie. Elle atteint parfois un degré élevé, ce qui s'explique par la perméabilité accrue des glomérules due à l'hypoxie (ischémie). A ce stade l'excrétion rénale n'est pas perturbée.

Au IIe stade, on observe dans les reins des phénomènes thrombonécrotiques. La thrombose de l'artère rénale principale s'accompagne de douleurs violentes dans l'abdomen et les lombes qui, à la différence des coliques néphrétiques, n'ont pas tendance à irradier dans le bas du ventre et dans l'aîne. Les douleurs durent plusieurs heures et quelquefois même des jours. Dans nombre de cas, elles sont contralatérales par rapport à l'artère lésée (comme cela arrive aussi dans la colique néphrétique). A la percussion des lombes, on relève le signe de Pasternatski du côté du rein atteint et ce signe se maintient longtemps après l'obstruction.

La thrombose de l'artère rénale s'accompagne parfois de phénomènes dyspeptiques réflexes, en particulier de vomissements. La température ne s'élève pas ; elle baisse plutôt. L'examen du sang montre une leucocytose neutrophile et une sédimentation accélérée. On possède des données sur l'augmentation de la prothrombinémie pendant la thrombose.

Au cours de celle-ci on découvre dans les urines de l'albumine et des globules rouges, ce qui est le signe de troubles aigus de la perméabilité de la paroi des fins vaisseaux dans la période d'oblitération d'une artère. Dans nombre de cas l'hématurie est appréciable, toutefois dans une oblitération lente par athérosclérose, elle n'atteint pas le degré élevé typique des thrombo-embolies aiguës des reins d'autre nature (malformations valvulaires du cœur, endocardites, etc.). La densité de l'urine n'est pas modifiée car l'atteinte est ordinairement unilatérale. A la chromocystoscopie et autres examens urologiques on découvre le tableau de mise hors fonction du rein atteint.

Dans la thrombose de l'artère rénale, la tension artérielle s'élève. S'il y avait hypertension avant (en raison d'ischémie rénale par athérosclérose), elle augmente.

Il est toutefois probable qu'il n'en est pas toujours ainsi. Il faut tenir compte que lorsque le rein est « hors service », l'élaboration du facteur ischémique (la rénine) doit cesser. Pour expliquer

l'origine de l'hypertension dans la thrombose de l'artère rénale il faut considérer aussi les données de Grollman et d'autres auteurs sur l'hypertension rénoprive : avec l'exérèse ou la mise hors fonction du rein la formation physiologique du facteur dépresseur baisse.

Au III[e] stade se développe un tableau de néphrosclérose analogue à celui de l'artériolosclérose rénale. On observe un affaiblissement progressif de la capacité fonctionnelle des reins : la concentration de l'urine diminue, la quantité sécrétée augmente, à l'évaluation des indices hémorénaux (coefficients d'épuration pour l'urée, l'inuline, etc.) on découvre une sécrétion inadéquate de ces substances dans le temps et en quantité, etc.

Dans les cas avancés ou quand la sclérose progresse rapidement, on voit apparaître des phénomènes d'insuffisance rénale avec rétention des déchets dans le sang et les tissus, jusqu'au tableau même d'une urémie azotémique. A ce stade, l'hypertension artérielle se renforce et se stabilise.

Ordinairement, lors de rétrécissement de l'artère rénale par athérosclérose, on n'observe pas de phénomènes d'hyalinose, de nécrose ou de sclérose des artérioles dans le rein atteint : l'hypertension artérielle retentit sur les artérioles de l'autre rein dans lequel on peut remarquer des phénomènes secondaires d'artériolosclérose alors que son artère principale n'était pas athéroscléroséе. De même que dans la maladie hypertensive, une neurorétinite peut se déclarer.

Au stade avancé, il n'est pas facile de différencier la néphrosclérose par athérosclérose de la néphrosclérose artériolosclércuse. L'athérosclérose et la calcinose de l'aorte, le caractère unilatéral de la sclérose rénale, le syndrome de thrombose de l'artère rénale (douleurs !) témoignent de la première affection ; l'anamnèse (facteurs étiologiques nerveux) et l'évolution propre à la maladie hypertensive, les crises hypertensives, la labileté extrême de la tension artérielle dans le passé, l'atteinte ordinairement bilatérale des reins, une propension à la défaillance cardiaque caractériseraient plutôt la deuxième.

L'*athérosclérose des artères abdominales* est jusqu'à ce jour difficile à diagnostiquer et son tableau clinique est peu net. On ne dispose pas de procédés de dépistage direct de ces altérations athéroscléreuses, à l'exception de la méthode radiologique qui permet sur de bons clichés de constater la présence de foyers de calcifications des parois des grosses artères, et surtout à proximité de l'aorte (à leur départ de l'aorte abdominale plus précisément). L'intérêt de ces découvertes pour le diagnostic n'est cependant pas aussi important qu'il pourrait sembler. Premièrement, on trouve parfois dès le jeune âge des foyers isolés de calcification dans les artères chez des personnes bien portantes. Deuxièmement, toute calcification de la paroi artérielle n'est pas due à l'athérosclérose. Troisièmement, de nombreux cas d'athérosclérose active et progressive

ne s'accompagnent pas de calcinose. Voilà pourquoi on ne saurait encore affirmer sans réserve la présence d'une athérosclérose sur la seule découverte de calcifications dans telles ou telles artères issues de l'aorte et on saurait encore moins l'exclure en leur absence. Ces réserves faites, la méthode radiographique de dépistage de la calcinose dans les troncs artériels abdominaux possède quand même une certaine valeur pour faire la preuve des modifications de ces artères.

Le tableau clinique des altérations athéroscléreuses des vaisseaux abdominaux est en rapport avec la fonction et la structure des organes irrigués et se distingue par une grande diversité. La sémiologie dépend dans une plus grande mesure encore du stade du processus pathologique. Il importe de signaler que cette localisation de l'athérosclérose a en propre une évolution prolongée et asymptomatique.

Le premier stade, ischémique, de l'athérosclérose des vaisseaux abdominaux est caractérisé par des troubles assez indéterminés de la fonction du tractus digestif et quelquefois du foie. Ils consistent en météorisme, constipation, sensation de lourdeur à l'épigastre et dans l'hypocondre droit. Lapiccirella (1952) estime que des formes légères mais à évolution lente d'insuffisance de la circulation mésentérique sur un terrain d'athérosclérose ont pour conséquence une ischémie temporaire des parois gastrique et intestinale avec développement de symptômes d'atonie et de météorisme. Cette « insuffisance mésentérique » chronique (par analogie avec l'insuffisance coronarienne) caractérise surtout l'artère mésentérique supérieure, plus pauvre en anastomoses que l'inférieure. De même que l'insuffisance coronarienne, au cours d'efforts musculaires, l'insuffisance mésentérique peut empirer dans les périodes d'activation des fonctions digestives. Alors, un certain temps après les repas, des phénomènes dyspeptiques divers apparaissent : gêne abdominale, ballonnement, éructation. On les prend ordinairement pour des symptômes de « gastrite chronique » ou de « colite chronique », bien qu'on ne découvre pas d'autres signes plus précis de ces maladies. D'une façon générale, on peut supposer que chez les personnes âgées présentant des symptômes d'athérosclérose aortique et coronarienne, des troubles digestifs de longue durée soient plus fréquemment qu'on ne le pense le résultat non de gastrite ou de colite mais d'états ischémiques du tractus digestif conditionnés par l'athérosclérose de l'aorte et des artères abdominales qui en partent. L'ischémie des parois du tube digestif entraîne apparemment l'affaiblissement de leur péristaltisme et de leur tonus avec pour conséquence les plaintes énumérées plus haut. L'ischémie diminue, de plus, la fonction sécrétrice du tube digestif. Il est possible qu'il faille comprendre en ce sens cette diminution de la sécrétion gastrique si fréquente dans la vieillesse et qui peut aller jusqu'à l'achylie.

Des crises douloureuses abdominales localisées à l'épigastre sont une des manifestations du stade ischémique de l'athérosclérose des

vaisseaux abdominaux. On les constate ordinairement après les repas et c'est pourquoi elles font penser à des douleurs d'ulcère gastro-duodénal. A la différence de celles-ci, elles sont de courte durée, persistant quelques minutes tout au plus, quoiqu'elles puissent se répéter par intervalles. Ces douleurs ne sont pas apaisées par la prise de bicarbonate de sodium ou d'une boisson alcaline, en revanche la trinitrine les fait cesser. Elles passent également par application de chaud sur le ventre.

Des douleurs analogiques s'observent dans l'athérosclérose coronarienne en tant qu'irradiation insolite de la sténocardie, mais elles se rencontrent aussi dans l'athérosclérose des artères abdominales. Leur origine est fort semblable, certes, à celle de la crise angineuse. L'« angine abdominale » est causée par une ischémie aiguë passagère de la tunique musculaire de l'estomac ou de l'intestin. Il est possible qu'en ceci un certain rôle appartienne à cette tendance aux réactions vaso-constrictives toniques qui accompagne les altérations athéroscléreuses aux premières étapes de leur évolution (dans la période d'altérations hyperplastiques, avant leur athéromatose, calcinose et sclérose marquées), et qui est aussi le propre de l'athérosclérose des autres territoires artériels. Mais une certaine importance revient également à la disproportion entre l'apport de sang par le lit artériel rétréci et le besoin qu'en éprouvent les parois gastrique et intestinale au plus fort de leur tension fonctionnelle.

On ne saurait considérer l'« angine abdominale » seulement comme la manifestation de troubles coronariens, c'est-à-dire comme une localisation inaccoutumée de l'angine de poitrine ou le résultat de spasmes réflexes des artères abdominales. A côté de ces formes existe une angine abdominale vraie conditionnée par l'athérosclérose de ces artères.

Il est possible, bien que difficilement, de différencier la forme coronarienne de la forme abdominale. La douleur d'origine abdominale éprouvée dans le ventre n'est pas liée à la marche ou à d'autres efforts musculaires, ce qui est typique de l'angine de poitrine ; elle ne dépend pas de la température extérieure, n'irradie pas dans le bras ou l'épaule gauche ou dans la moitié supérieure du corps ; elle ne s'accompagne pas d'anomalies sur l'électrocardiogramme. Pourtant, comme on le sait, l'angine de poitrine survient aussi parfois après l'ingestion d'aliments (il est vrai que c'est le cas quand le malade marche après manger). Les crises douloureuses nocturnes ne sont pas caractéristiques de l'« angine abdominale ».

Des douleurs dans l'hypocondre droit ou lors d'athérosclérose de l'artère céliaque peuvent simuler des accès de colique hépatique. Il faut aussi les expliquer par l'ischémie de la paroi de la vésicule biliaire qui, lors de sa contraction, peut provoquer des sensations douloureuses (« angine hépatique »). Quant à ces douleurs, il est également difficile de les différencier de l'irradiation atypique des accès angineux.

Le deuxième stade, thrombonécrotique, de l'athérosclérose des artères abdominales nous est mieux connu pour l'instant d'après la clinique des thromboses des artères céliaque ou mésentériques. Les thromboses desdits vaisseaux peuvent, certes, avoir de nombreuses autres causes. Dans l'athérosclérose, il faut avant tout voir leur cause dans leur embolie consécutive à une thrombo-endocardite pariétale post-infarctoïde. Toutefois, il faut signaler une grande fréquence de thromboses sans embolie. La plupart de ces cas résultent de l'athérosclérose, en particulier des artères mésentériques. Ainsi Isserson et Roninson (1957) ont étudié 51 cas d'obstruction des vaisseaux mésentériques (ce qui représente 2,8 % du nombre total des autopsies effectuées en 5 ans au 1er Institut de Médecine de Léningrad). L'athérosclérose était le terrain essentiel sur lequel se produisait l'occlusion (40 cas). Dans leur grande majorité, les lésions (athérosclérose et thrombose) étaient localisées dans l'artère mésentérique supérieure, généralement dans son tronc principal, beaucoup plus rarement dans ses ramifications.

Le début de la thrombose est en général brusque. La douleur constatée chez quasiment tous les malades en est le symptôme principal. Elle est violente, son accès prolongé. Elle siège d'ordinaire à l'épigastre ou dans l'hypocondre droit. Quelquefois, elle se déplace vers la moitié gauche de l'abdomen ou est erratique.

L'attention est habituellement attirée par une discordance nette entre l'intensité du syndrome douloureux et les données de la palpation de l'abdomen. A l'examen objectif dans les premières heures de la maladie, l'abdomen est mou, légèrement ballonné, on ne constate pas de défense musculaire, la paroi abdominale participe aux mouvements respiratoires, elle est peu douloureuse (à la différence de la péritonite par perforation, de l'iléus ou de quelques autres maladies). La palpation de l'abdomen permet parfois de constater un ballonnement local de l'intestin (dans la région de l'artère atteinte).

On observe généralement des vomissements répétés, parfois de la bile ; les matières vomies peuvent contenir du sang. Le malade vomit dans la thrombose de l'artère mésentérique supérieure (dans la thrombose de l'artère mésentérique inférieure, le fait est rare). Les vomissements peuvent s'accompagner de nausées et de hoquet. Les selles sont irrégulières (il y a constipation ou diarrhée). On observe parfois du sang dans les matières fécales. Des selles sanguinolentes sont caractéristiques de l'infarctus de l'artère mésentérique inférieure (c'est alors du sang inchangé qui est expulsé).

L'état général est fortement perturbé. Les malades sont excités, agités, leur conscience restant claire. Dans les cas aigus, il y a collapsus avec pouls petit et rapide, pâleur, sueur visqueuse ; la température ordinairement normale est quelquefois légèrement élevée. Les premiers jours, la leucocytose n'est pas accrue, mais par la suite, à mesure que surviennent des altérations nécrotiques dans

les parois atteintes de l'intestin, surtout en cas d'évolution de la péritonite, elle augmente avec la déviation neutrophile habituelle.

Comme le montrent nombre d'observations, la thrombose des artères mésentériques sur fond d'athérosclérose survient après une période prolongée (de plusieurs années parfois) de symptômes du stade ischémique. Elle est souvent précédée de crises de douleurs abdominales du type « angine abdominale » (ou « mésentérique »).

La thrombose de l'artère mésentérique est une maladie particulièrement grave se terminant dans la plupart des cas par la gangrène de l'intestin dont le tableau clinique est caractérisé par de l'hyperthermie, des vomissements incoercibles, des symptômes de péritonite, de la tachycardie, la chute rapide de la tension artérielle, un nombre accru des leucocytes aux dépens des neutrophiles à granulation toxique, etc.

A la différence de l'athérosclérose coronarienne ou rénale, nous ne pouvons jusqu'à présent isoler le III[e] stade de l'athérosclérose des viscères abdominaux (selon notre classification).

Athérosclérose des artères cérébrales

Le tableau clinique de l'*athérosclérose des artères cérébrales* varie suivant la localisation et le stade de la maladie. On peut schématiquement distinguer des formes avec atteinte prédominante du cortex, ce sont aussi les plus étendues, et des formes avec atteinte prédominante des régions sous-corticales, ce sont des lésions en foyers (limitées parfois à un seul des segments de la sphère sous-corticale). Elles sont souvent associées. Les formes corticales diffuses qui perturbent l'activité nerveuse supérieure sont ordinairement considérées par les psychiatres comme des troubles divers de l'activité mentale, névroses et psychoses. Les formes sous-corticales en foyers qui conduisent au dérèglement de l'activité de centres déterminés régissant les fonctions somatiques (motrices, sensorielles, neurovégétatives) sont du domaine des neurologues. On constate des syndromes divers : troubles de la motilité des membres, du langage, de la démarche, tremblement des extrémités, apparition de lésions trophiques, de troubles de la régulation du fonctionnement des viscères et des organes des sens. Evidemment dans cette deuxième forme on observe aussi des troubles en foyers de l'écorce avec déficit de telle ou telle fonction corticale et dans la première, des perturbations des principales fonctions viscérales de la sphère sous-corticale par abolition de l'activité corticale réglant son fonctionnement.

La clinique de l'athérosclérose des artères cérébrales n'a pas encore été examinée jusqu'à présent spécialement sous l'angle des stades du processus.

Au premier stade, ischémique, on peut admettre que les symptômes corticaux et sous-corticaux se distinguent par leur caractère

fugace et faiblement prononcé. Au deuxième stade, thrombonécrotique, figurent des signes cliniques de troubles aigus de la structure et de la fonction du cerveau présentant une dynamique déterminée. L'*ictus apoplectique* est l'exemple typique de ce genre d'états (c'est l'analogue de l'infarctus du myocarde dans l'athérosclérose coronarienne). Les symptômes relevés dépendent de la localisation et de l'étendue de l'« infarctus cérébral ». Au troisième stade, atrophique et scléreux, apparaissent des troubles stables irréversibles concernant tant le psychisme que les fonctions motrices, sensorielles et végéto-trophiques de différents segments de la sphère sous-corticale. De même que dans l'athérosclérose coronarienne, les troubles aigus de la perméabilité vasculaire peuvent ici se répéter et de nouveaux « infarcissements » se produire, venir s'ajouter aux anciennes altérations stables et modifier la clinique en conséquence. Il est ordinairement difficile de diagnostiquer une lésion athéroscléreuse du cerveau à son début parce que, ici comme dans les autres territoires vasculaires, le processus pathologique se déclenche de façon graduelle, insidieusement. De nombreux malades et quelquefois des médecins considèrent comme début de la maladie l'apparition de phénomènes pathologiques accusés tels qu'apoplexie ou psychose. Mais il va de soi que la maladie commence bien avant le développement de ces syndromes.

Le *stade ischémique* se manifeste avant tout par des troubles de l'*activité nerveuse supérieure* avec, pour conséquence, l'altération progressive de la personnalité mentale du malade. Très souvent, le premier symptôme de dérèglement des fonctions corticales est un affaiblissement du processus d'inhibition. A la suite de celui-ci les traits individuels s'exacerbent. Si le sujet bien portant se distinguait par son économie, quand se développe l'athérosclérose des artères cérébrales, il devient avare. S'il était d'un caractère ferme, il devient pathologiquement entêté, cruel. S'il était un peu indécis, il devient veule, faible de caractère. Les réactions inhibitrices parfaites des bien portants maîtrisent les particularités du tempérament (résultant de la « fusion » de facteurs innés et de caractères acquis). A mesure que se développe l'ischémie athéroscléreuse du cortex et des formations sous-corticales, les particularités psychiques de la personnalité et les affects qui lui sont propres sont, pour ainsi dire, mis à nu, cessent de pouvoir être contrôlés. Un exemple en est donné par le bavardage et l'agitation des athéroscléreux cérébraux.

La déficience de l'inhibition active a pour conséquence une extrême excitabilité des malades, ceux-ci deviennent susceptibles, tracassiers, emportés, etc. La mobilité des processus de l'activité nerveuse supérieure souffre également. Les malades ont plus de mal à passer d'un genre d'occupation à un autre, de l'état de repos à celui de travail. Leur sommeil est troublé : ils s'endorment difficilement, car les impressions de la journée les en empêchent. Leur

sommeil devient plus court, souvent inquiet. Certains malades se plaignent d'une insomnie tenace et c'est un des signes précoces de la maladie. L'activité associative du cerveau subit d'importantes altérations.

L'affaiblissement de l'inhibition différenciatrice entraîne le ralentissement de la pensée et entrave la concentration sur une question quelconque. La compréhension devient moins rapide et moins nette. La mémoire souffre de bonne heure et fortement. Si les événements du passé ainsi que les noms qui s'y rattachent sont assez facilement remémorés, les nouveaux, de perception récente, tendent à s'effacer de la mémoire et il faut de nombreux efforts (associations) pour se les rappeler. Chacun sait que les vieilles personnes sont oublieuses, toutefois ce trait de caractère a pour raison non pas la longévité, mais une ischémie athéroscléreuse du cerveau. Nombreux sont les grands vieillards exempts de sclérose cérébrale qui conservent une bonne mémoire. Les signes décrits brossent en réalité le tableau d'une névrose (en comprenant sous ce terme le complexe des troubles de l'activité nerveuse supérieure étudiés par Pavlov) qu'on peut qualifier de *névrose athéroscléreuse*.

Nul doute qu'il existe aussi des *psychoses athéroscléreuses*. Les formes les plus graves et les plus stables en sont rencontrées aux stades les plus avancés (IIe et surtout IIIe). Au stade ischémique on observe seulement des réactions psychotiques de courte durée, parmi lesquelles nous signalerons des peurs subites ou des oublis passagers. On observe périodiquement des états dépressifs. Il est possible que ces phénomènes soient le propre de personnes prédisposées aux troubles mentaux. La déficience de l'irrigation cérébrale due à l'athérosclérose ne fait qu'aggraver ou révéler ces troubles. Rothschild (1948) estime que, sous l'influence de l'athérosclérose, la maladie mentale apparaît plus tôt et plus facilement chez les « personnalités mal équilibrées ». On connaît dans la sclérose cérébrale des états nettement paranoïdes qui se terminent par la guérison. Allen (1951) décrit des dépressions et des tableaux paranoïdes de l'athérosclérose cérébrale et estime comme caractéristique de la maladie une « déchéance lentement progressive de la personnalité » (il est probable que cette déchéance appartient déjà à la sémiologie des stades tardifs de la maladie).

Les *symptômes neurologiques* du stade initial de l'athérosclérose cérébrale ne sont pas suffisamment caractéristiques. Les plus fréquents en sont les *céphalées*. Elles apparaissent après un effort (travail intellectuel intense, émotions vives et affects), ce qui nous autorise dans une certaine mesure à attribuer un rôle à la déficience de l'irrigation sanguine du cerveau lors d'un besoin accru. Outre l'ischémie, il faut considérer comme facteur important à l'origine des céphalées dans l'athérosclérose la répartition du sang : dans le crâne inextensible certaines artères (rétrécies) s'emplissent insuffisamment, d'autres par compensation doivent se gorger de sang,

ce qui peut entraîner dans ces zones l'excitation des récepteurs sensitifs des structures correspondantes. Il est possible qu'un grand rôle revienne ici non pas à des altérations scléreuses mais aux réactions angionévrotiques, toujours intenses dans l'athérosclérose. Les céphalées sont souvent notées dans les régions occipitale et temporale. Elles s'atténuent en position couchée et se renforcent dans l'orthostatisme (ce qui s'explique probablement par une nouvelle répartition du sang : dans l'orthostatisme, quand les artères sont rétrécies par l'athérosclérose, l'insuffisance de la circulation cérébrale apparaît plus nettement).

Dès le début, on note chez certains malades des *troubles vestibulaires* : vertiges, tintement dans les oreilles et bourdonnement. Ils sont rarement accusés. Il ne faut pas se hâter de rapporter de tels symptômes à une athérosclérose cérébrale, car ils sont encore plus fréquents dans les atteintes de l'organe de l'ouïe et de l'appareil vestibulaire d'autre nature. En particulier, ce qu'on appelle l'*otosclérose* et qui s'accompagne ordinairement des phénomènes indiqués n'a rien de commun avec l'athérosclérose des artères cérébrales.

Dans l'athérosclérose des vaisseaux cérébraux on peut observer d'assez bonne heure le *syndrome parkinsonien*. A l'autopsie, on découvre des altérations dystrophiques dans le corps strié, le *globus pallidus* ainsi que dans la *substantia nigra*. Le tremblement est rythmique et de faible amplitude, il atteint d'abord les mains, ensuite les muscles des membres inférieurs et de la face (les lèvres, la langue, le menton). L'excitation neuropsychique le renforce violemment. La rigidité des muscles (leur hypertonie) a pour conséquence une contracture des membres, en particulier la perte des mouvements associés (du balancement des bras pendant la marche ; les malades s'assoient et se lèvent sans la liberté de mouvements habituelle, la motilité volontaire et la gesticulation sont appauvries et ralenties). L'écriture est altérée et devient de plus en plus minuscule. Quand il y a ischémie cérébelleuse, la démarche se modifie.

Au *stade thrombonécrotique* apparaissent des *troubles aigus de la circulation cérébrale* connus dans leur aspect typique sous le nom d'ictus ou d'apoplexie. Ils ont pour cause deux phénomènes morbides, l'hémorragie et la thrombose. Dans l'un et l'autre cas, il faut distinguer ce qu'on appelle l'état prémonitoire de l'ictus, période des prodromes de la catastrophe : ils résident dans l'apparition ou l'exagération de céphalées et de vertiges, de bouffées de chaleur, d'obscurcissement de la vue, quelquefois de nausées, de vomissements, etc., suivant le siège de l'apoplexie.

L'*hémorragie* survient d'ordinaire brutalement, quelquefois après une surcharge physique et surtout nerveuse (émotion, affect), le plus souvent au cours de la journée ou bien le soir. Les symptômes empirent rapidement. Le malade perd connaissance et s'effondre. A l'examen on note l'hyperémie du visage, une respiration

bruyante ou chargée de râles, la peau est froide, le pouls ralenti (et le plus souvent tendu en raison du fait que l'hémorragie se rencontre dans l'athérosclérose associée à l'hypertension artérielle), les pupilles sont dilatées (surtout du côté de la lésion), dans les cas graves les globes oculaires sont déviés en haut et en dehors ou effectuent des mouvements pendulaires ; la bouche est entrouverte, son coin est abaissé du côté de l'atteinte. Il y a perte de la motilité volontaire des membres. Du côté opposé à la lésion, on note des signes d'hémiplégie : le bras qu'on soulève retombe inerte, la jambe est paralysée, le pied tourné en dehors, le tonus musculaire est diminué, les réflexes tendineux d'abord abolis s'exagèrent, on constate un signe de Babinski vif. Quelquefois on découvre des symptômes méningés : signe de Kernig, raideur de la nuque. En cas d'hémorragie abondante, on note des signes de compression du tronc cérébral ; les fonctions sphinctériennes sont perturbées (incontinence d'urine). La température, basse le premier jour, s'élève par la suite. Une leucocytose neutrophile apparaît.

La *thrombose des vaisseaux cérébraux* sur un terrain d'athérosclérose provoque l'apparition graduelle de troubles cérébraux, qui durent plusieurs heures ordinairement. La plupart du temps la thrombose se produit la nuit ou à l'aube, elle peut aussi être due à des émotions. A la différence des hémorragies, les lésions thrombotiques se déclarent en général après un intervalle plus ou moins long durant lequel on note seulement de la confusion mentale (désorientation), l'obscurcissement de la vue, de l'obnubilation. La perte de connaissance est rare et se présente sous forme de lipothymie passagère. A l'examen, on note la pâleur du visage, une respiration lente et affaiblie, des pupilles rétrécies, un pouls petit. Le syndrome de l'hémiplégie se développe progressivement. Tout d'abord, le malade ressent une faiblesse dans les membres, des troubles sensitifs (paresthésies, engourdissement du bras ou de la jambe), ensuite survient une mono ou hémiplégie. La température et la leucocytose sont normales dans la majorité des cas.

Suivant le siège de la lésion on distingue certaines différences dans le tableau clinique de l'apoplexie. En cas d'occlusion de la carotide interne, c'est un syndrome d'amaurose et d'hémiplégie qui survient (c'est-à-dire une hémiplégie contro-latérale et, du côté de la lésion, un trouble de la vue avec atrophie consécutive du nerf optique). A la palpation de la carotide interne, on ne constate pas de pulsation.

L'hémorragie ou la thrombose est surtout fréquente dans le territoire de l'artère lenticulo-striée. Quand celle-ci est atteinte, une hémiplégie capsulaire typique se produit, c'est-à-dire une paralysie contro-latérale des membres associée à la parésie du facial et de l'hypoglosse (avec atteinte respective de la mimique et de l'articulation de la parole), ainsi qu'à un trouble sensitif. Les muscles

des membres paralysés atoniques deviennent en période de rétablissement hypertoniques.

Si les noyaux sous-corticaux sont affectés, on constate des hypercinésies, dans l'atteinte des couches optiques : syndrome thalamique, contractures (« main thalamique »), hyperpathie, hémianopsie, et dans l'atteinte de l'hypothalamus : des troubles neurovégétatifs, hyperidrose, dérèglement des fonctions viscérales, celles du tractus gastro-intestinal et de la vessie surtout, troubles vaso-moteurs, etc.

Beaucoup plus rarement sont atteints : le cervelet (douleur dans la nuque, coma, vomissements, strabisme, nystagmus, atonie des membres, phénomènes méningés, présence de sang dans le liquide céphalo-rachidien, respiration de Cheyne-Stokes, ataxie), le pédoncule cérébral (atteinte du n. oculo-moteur du côté du foyer, paralysie contro-latérale des membres et autres syndromes neurologiques complexes), le pont de Varole (vertiges, faiblesse brusque, troubles de la fonction des nerfs oculo-moteurs externe et commun, diminution des réflexes cornéens et pupillaires, parésie des membres, forte hyperthermie). L'obstruction de l'artère basilaire provoque diplopie, vomissement, parésie des membres, dysarthrie. dysphagie.

L'hémorragie bulbaire a pour conséquence le coma, la paralysie des membres, du vomissement, la respiration de Cheyne-Stokes, la dysphagie, l'œdème pulmonaire, des symptômes méningés. Si le foyer est concentré dans la partie médiane du bulbe, on constate la paralysie du nerf glossopharyngien et l'hémiparésie des membres.

Dans l'atteinte de la fossette latérale se produit ce qu'on appelle le syndrome latéro-bulbaire de Wallenberg (paralysie du voile du palais, du pharynx, d'une corde vocale du côté de la lésion) ; quelquefois, il est associé à la parésie contro-latérale des membres.

Nous avons exposé ces syndromes neurologiques brièvement et à titre d'exemples ; il existe certes d'autres formes d'atteintes cérébrales reposant sur un terrain d'hémorragies et de thromboses athéroscléreuses fort bien décrites et détaillées dans les ouvrages de neurologie.

La période de rétablissement (dans les cas qui ne se terminent pas par la mort) commence par une amélioration de l'état général, de la respiration et de la circulation sanguine. Le malade recouvre la conscience et le sens de l'orientation. Ordinairement, le troisième jour les réflexes à la douleur et la mimique reviennent, les réflexes tendineux s'avivent, la déglutition et les fonctions sphinctériennes redeviennent normales. L'hémiplégie (ou monoplégie) passe beaucoup plus lentement. Elle est d'abord remplacée par de la parésie. Par la suite, l'hypertonie spasmodique des muscles apparaît. Après 2 à 3 semaines, les mouvements volontaires des membres atteints sont retrouvés, ceux des jambes d'abord, puis ceux des bras.

La perturbation de l'innervation afférente rend difficile la période de régression, des contractures se produisent, notamment une contracture de la flexion affectant les membres du côté opposé. La parole se rétablit plus tardivement (l'aphasie motrice passe plus difficilement, l'aphasie amnésique avec plus de facilité). Lors de lésion des centres bulbaires, le rétablissement est rare, les contractures et la paralysie des membres font de bien des malades des invalides.

L'ictus (hémorragie ou thrombose) est considéré comme l'analogue de l'infarctus du myocarde. Comme ce dernier, il suit un développement cyclique, aigu, s'accompagnant de troubles des fonctions des régions lésées du cerveau et de réactions générales (hyperthermie et leucocytose), ainsi que de phénomènes compensateurs mis en œuvre par les régions indemnes du système nerveux.

De même que dans l'infarctus du myocarde, dans la période de guérison la compensation des fonctions perturbées se fait aux dépens de la partie de la zone lésée demeurée intacte. L'amendement de la circulation dans la région atteinte du cerveau aux dépens des vaisseaux collatéraux est d'une grande importance. La revascularisation du foyer nécrosé conduit tôt ou tard, dans une certaine mesure, à la restitution de la structure et de la fonction des cellules nerveuses. Quand les analyseurs moteurs et ceux du langage sont profondément atteints, leur fonction peut être à jamais abolie. De nombreux troubles sont compensés aux dépens des fonctions d'autres parties du cerveau.

Comme dans la pathologie de l'athérosclérose coronarienne, il faut tenir compte dans l'athérosclérose cérébrale de lésions microfocales qui donnent un tableau clinique fruste et atypique. Il peut se traduire par des signes isolés dont l'analyse physiopathologique permet de diagnostiquer correctement la localisation du foyer de lésion. En même temps, il faut compter avec la présence de troubles vaso-moteurs purement fonctionnels qui peuvent rendre flou ce diagnostic.

Les investigations électroencéphalographiques ont une valeur incontestable pour préciser le siège et les dimensions du foyer cérébral d'hémorragie ou de nécrose. Les courants bioélectriques du cerveau sont altérés en présence de ces foyers de façon caractéristique : supprimés ou affaiblis, ou bien au lieu d'un α-rythme normal apparaît une activité β arythmique rapide, ainsi que des pointes périodiques et ondes δ. Ordinairement, ces modifications sont observées dans une zone déterminée. Par enregistrement simultané sur plusieurs canaux, on arrive à établir assez nettement la localisation du foyer pathologique. Les anomalies de l'électroencéphalogramme ont une dynamique spécifique, fonction du cours du processus pathologique.

Athérosclérose des artères des membres

Le tableau clinique de l'*athérosclérose des artères des membres* est caractérisé au premier stade par un syndrome d'ischémie. Outre le rétrécissement des artères athéroscléroseés, un rôle incontestable est joué ici par le facteur fonctionnel — la contraction tonique des parois artérielles athéroscléroseés. Il est possible qu'elle soit provoquée par une réaction réflexe prenant naissance dans le système artériel en réponse au passage rendu difficile du courant sanguin à travers le réseau rétréci par l'athérosclérose. Mais il est plus probable qu'elle est due au facteur neurogène général qui, avec le facteur métabolique, constitue la base de la pathogénie de la maladie.

L'existence d'un rétrécissement fonctionnel de la lumière vasculaire est démontrée par l'effet de la chaleur, des remèdes vasodilatateurs, du blocage sympathique, de la novocaïne, etc. On sait également que cesser de fumer atténue ou fait même disparaître pour un certain temps les signes d'ischémie.

Le mal de jambe, phénomène de nature analogue à l'angine de poitrine, est un des symptômes subjectifs précoces du stade ischémique de l'athérosclérose des artères des membres. La douleur apparaît d'abord au cours de la marche. On la ressent en général dans les mollets, mais elle peut envahir toute la jambe, le pied même et quelquefois la cuisse. Les malades se plaignent de tiraillements et de serrements dans les mollets. Ils sont obligés de s'arrêter de marcher ; la douleur cesse alors immédiatement. Quelquefois, elle apparaît seulement lors d'une course, d'une marche rapide ou prolongée, de la montée d'une pente ou d'un escalier élevé. A mesure que la maladie progresse, la douleur devient plus tenace et plus forte. Ce syndrome douloureux est désigné par le terme de *claudication intermittente*. Quelquefois, une douleur semblable est observée dans les muscles d'un bras athérosclérosé chez les travailleurs manuels au cours d'un travail musculaire. La claudication intermittente est plus intense aux jours froids de l'hiver (surtout dans la rue). Elle est plus rare lors d'une marche en local clos. On peut la reproduire expérimentalement chez l'homme en comprimant l'artère nourricière d'un membre (la chose est plus facile à réaliser sur le membre supérieur en comprimant l'artère humérale par un garrot, un brassard, etc.). Il est possible que dans l'anémisation du tissu musculaire, des métabolites s'accumulent dans le muscle (par anoxie) et irritent les récepteurs de la douleur. Au cours de l'occlusion des artères des membres inférieurs, on constate un accroissement du taux de l'acide lactique dans le sang mais qui n'est pas parallèle à l'intensité des douleurs.

Quelquefois, les crampes se font sentir dans les jambes non pas au cours de la marche mais au repos (quand le malade se couche). Elles sont probablement dues aussi à l'hypoxie résultant de la sténose des artères sclérosées, lors du ralentissement de la circulation

qui s'accomplit sous pression plus faible (sans accélération hydrostatique du courant sanguin observée au cours de la marche).

La *sensation de froid*, de frilosité dans les membres, est une manifestation assez précoce de l'athérosclérose des artères périphériques. La peau du membre atteint est plus froide que celle du membre sain (en cas d'atteinte bilatérale, il peut ne pas y avoir de différence) ; la température cutanée, à l'examen, est abaissée ordinairement (pour une température ambiante de 20-26°) jusqu'à 30-35° et peut même diminuer jusqu'à s'équilibrer avec la température ambiante. Cette température cutanée a surtout de l'importance pour le diagnostic d'ischémie athéroscléreuse des membres supérieurs (dans laquelle les sensations subjectives, en particulier les douleurs, sont moins accentuées).

Des sensations pénibles (*paresthésies*) sont aussi observées dans les membres : picotements, engourdissement, vibrations, etc.

Un symptôme caractéristique du stade ischémique de l'athérosclérose des artères périphériques est le *changement de coloration de la peau* des membres atteints. Quand on soulève le membre, la peau est beaucoup plus pâle que d'ordinaire, et quand on l'abaisse, elle devient plus rouge et même cyanosée. La pâleur de la peau est due à la déficience de l'irrigation sanguine du membre soulevé. La coloration violacée s'explique par le fonctionnement imparfait des vaso-moteurs, les influences secondaires de l'ischémie par athérosclérose sur le tonus des veines, leur dilatation et la stase veineuse. La pâleur est plus caractéristique. Dans les formes accusées, la pâleur des téguments des membres est également constatée en position horizontale. Lorsque le processus progresse, les membres prennent un aspect jaune pâle et cireux.

On note l'*atrophie de la peau* (amincissement, sécheresse et rudesse). Les ongles sont ternes et cassants, les cheveux cessent de pousser, signe également typique de troubles trophiques. Le pannicule adipeux des membres atteints s'atrophie. Les jambes (ou les bras) maigrissent. La teneur des muscles en glycogène et en protides baisse. La couche musculaire diminue d'épaisseur, la musculature devient flasque, le tonus musculaire tombe (quand on percute le muscle, on constate aussitôt une contraction idio-musculaire). Il est naturel que ces altérations entraînent l'apparition d'une *faiblesse musculaire*, que les membres se fatiguent vite et que le travail manuel devienne pénible. Quand on effectue des mesures répétées du tour de jambe (ou de bras), on constate qu'il diminue à mesure que la maladie progresse.

Plus tard, des *ulcères* apparaissent sur le membre ischémié, aux orteils, aux talons ou à la surface antérieure de la jambe. L'infection ne joue ici qu'un rôle secondaire. Les ulcères s'aggrandissent très lentement : ils ont des bords rongés et leur fond couvert d'une escarre sombre. Ces ulcères trophiques ne provoquent pas toujours de vives douleurs : quelquefois des ulcères même étendus

sont presque indolores, alors que des ulcérations petites mais infectées peuvent provoquer des maux violents, surtout si la zone périulcéreuse est irritée. Les ulcères se forment quand les téguments ont été traumatisés, même de façon insignifiante, par le frottement, la coupe des ongles, etc. Ils se cicatrisent parfois mais difficilement.

A la palpation des artères des membres, on constate d'assez bonne heure l'absence ou l'affaiblissement marqué de la pulsation des artères intéressées.

C'est ordinairement la pulsation de l'artère pédieuse et de l'artère tibiale postérieure qui disparaît. On estime que l'absence de pulsation de l'artère pédieuse lors de bonne pulsation de l'artère tibiale postérieure n'est pas suffisamment probante pour diagnostiquer une oblitération athéroscléreuse (car celle-ci se produit le plus souvent dans la région des troncs artériels plus gros : artère fémorale, artère poplitée) ; l'absence de pulsation des deux artères périphériques est une preuve manifeste d'oblitération artérielle. L'étape suivante des investigations doit être alors la palpation de la poplitée et de la fémorale. Si la poplitée bat nettement, mais qu'il n'y ait pas de pulsation des artères pédieuse et tibiale postérieure, l'obstruction (ou la zone de rétrécissement) siège quelque part au-dessous de la poplitée (vraisemblablement dans la zone des ramifications artérielles). Si ni la poplitée ni la fémorale ne battent, l'obturation se trouve plus haut, dans les artères iliaques ou à leur orifice au niveau de l'aorte (syndrome de Leriche).

Les investigations instrumentales sont d'une grande aide pour le diagnostic de l'athérosclérose des artères des membres à son stade précoce. Ainsi, l'oscillographie permet de déterminer graphiquement l'amplitude de la pulsation des artères périphériques. Chez certaines personnes on ne sent pas les battements des petites artères du pied parce que celles-ci présentent des anomalies de disposition et de structure, mais les observations oscillométriques peuvent indiquer une irrigation sanguine suffisante des membres. Par cette méthode on peut savoir de façon satisfaisante si les artères sont perméables. Mais c'est seulement par comparaison avec les oscillations de l'autre jambe ou par des observations dynamiques répétées qu'on peut juger du degré de perturbation de la perméabilité artérielle. Souvent, les oscillations sont de faible amplitude, même avec une circulation sanguine normale dans les membres. Ceci s'observe quand la paroi artérielle est fortement tendue et limite ainsi l'amplitude de la pulsation (dans l'hypertension par exemple quand les courbes oscillométriques peuvent être relativement basses, bien que la circulation reste normale ou soit même accrue). D'autre part, de hautes oscillations n'attestent pas forcément que la circulation est augmentée dans le membre, parce qu'elles peuvent être dues à un affaiblissement du tonus des artères périphériques, ainsi qu'à la rigidité des gros vaisseaux sclérosés, à une insuffisance aortique, etc. Une absence permanente d'oscillations, affec-

tant un seul membre, trahit presque à coup sûr une sténose organique des artères de celui-ci. Les données oscillographiques reflètent les pulsations des artères. Mais lorsque le passage du sang à travers un gros vaisseau est perturbé, la pulsation de la portion distale de l'artère diminue dans une mesure beaucoup plus grande que l'afflux du sang qui y arrive, étant donné que ce dernier peut être compensé par les collatérales. La progression du sang dans les petites ramifications artérielles, ou anastomoses, assure parfois un afflux suffisant vers la partie distale du membre, alors que les pulsations (les oscillations) peuvent être atténuées. Ainsi, l'oscillographie n'est pas toujours, il s'en faut, un critère absolu du degré d'irrigation du membre.

La mesure de la température cutanée au moyen d'un couple thermo-électrique est d'une certaine valeur dans le diagnostic de l'ischémie des membres athéroscléroses.

Un écart de température d'un pied ou d'une main par rapport à l'autre ou de la peau d'un doigt en comparaison des doigts voisins a son importance.

L'examen radiologique met en évidence la calcinose des artères. Comme l'ont montré les recherches de Spektorova, on peut établir une certaine différenciation entre la calcinose primaire de type Mönckeberg et l'athérosclérose. Dans la première forme, les dépôts calcaires sont diffus et localisés dans les moyens et surtout dans les fins vaisseaux. Dans l'athérosclérose, ils se rencontrent la plupart du temps dans les artères grosses et partiellement moyennes des membres (fémorale, plus rarement poplitée) ; ils forment ordinairement des foyers isolés, parfois confluents et ne produisent presque jamais d'ombres diffuses le long des artères (fig. 72 et 73).

On recourt de plus en plus maintenant à l'artériographie des membres inférieurs. On y procède par injection d'une solution à 35 % de diodrast dans l'aorte abdominale. La déformation, la flexuosité et le rétrécissement des artères fémorales et poplitées sont ainsi mis en évidence. Les foyers de calcinose et les micro-anévrismes se dessinent plus nettement.

L'injection de liquide opaque indique particulièrement l'endroit (le niveau) de l'obstruction des artères ; dans l'athérosclérose, c'est le plus souvent l'artère poplitée, plus rarement, l'artère péronière, les fémorales profonde et superficielle. D'après les données de Margulis, Nice et Murphy (1957), ce procédé est des plus précieux pour juger de l'état des collatérales. Celles-ci se développent la plupart du temps à partir des rameaux latéraux de la fémorale profonde. Quand la poplitée est obturée sur un terrain d'athérosclérose, les collatérales se développent ordinairement bien. Aussi n'observe-t-on alors que rarement des « ruptures » d'artères et des micro-anévrismes.

La rhéographie est une méthode importante d'investigation de la circulation périphérique. Comme l'a montré Nghuen (Institut



Fig. 72. Calcinose secondaire de la fémorale athéroscléroséc



Fig. 73. Calcinose primitive de l'artère fémorale

de Thérapeutique), dans l'athérosclérose on observe déjà à une époque précoce des altérations des courbes rhéographiques (fig. 74, *a* et *b*). Cette méthode permet de préciser le niveau de la lésion et de différencier la composante fonctionnelle de la composante organique au moyen de tests vaso-dilatateurs appropriés.

Au stade *thrombonécrotique*, outre un ralentissement plus marqué du flux sanguin ou même son arrêt dans une artère donnée (établi au moyen de recherches radio et rhéographique), on constate souvent des thromboses des artères atteintes. L'ischémie (ulcères trophiques ischémiques) et les thromboses sont souvent la cause d'une *gangrène* des membres (gangrène sèche).

Dans l'athérosclérose, les thromboses de l'artère iliaque s'observent dans 5 % et celles de la fémorale dans 6 % de tous les cas de thromboses.

Les dimensions de la gangrène peuvent varier fortement — de-

puis de petits foyers jusqu'à de vastes zones s'étendant à tout le pied ou la jambe, cela dépend du niveau d'obstruction de la lumière artérielle ainsi que de l'état fonctionnel des collatérales. L'obstruction de la lumière d'une grosse artère (la fémorale par exemple) crée les conditions de la formation d'une gangrène plus étendue, pourtant elle peut ne pas se produire si le réseau vasculaire des collatérales est suffisant pour assurer un niveau minimum d'irrigation des tissus périphériques. La rapidité avec laquelle

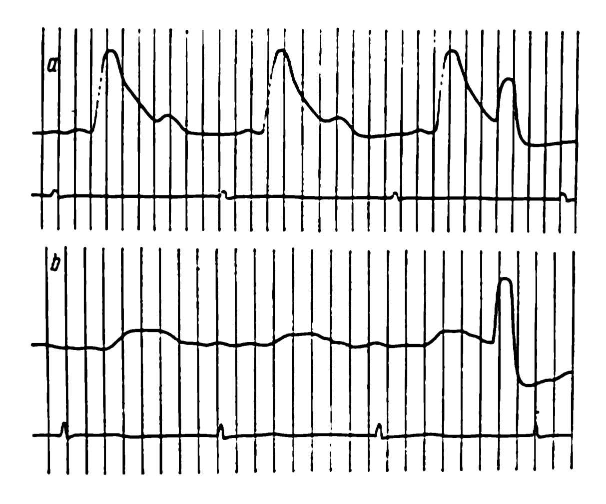


Fig. 74. Rhéogramme de la jambe :

a — d'une personne bien portante ; *b* — d'un malade atteint d'athérosclérose des membres inférieurs

l'artère s'oblitère joue aussi un grand rôle : lors d'occlusion rapide et aiguë la menace de gangrène étendue est plus grande, alors que si elle se fait lentement, il y a plus de chances pour qu'une circulation collatérale adéquate se développe et qu'il n'y ait pas de gangrène ou seulement sur un secteur limité. La plupart du temps, la gangrène commencée à l'extrémité d'un orteil s'étend à tout le doigt de pied, puis aux autres, à tout le pied ou à la jambe (si la circulation est troublée seulement dans l'artère d'un doigt, la gangrène se limite à celui-ci). Les douleurs peuvent être violentes, mais peuvent manquer. Les tissus nécrosés sont d'une couleur sombre, presque noire, et en même temps cyanosée sur le fond pâle du reste du membre. Si l'infection ne vient pas s'ajouter, la zone de nécrose durcit, se momifie et est ultérieurement rejetée en raison d'une inflammation réactionnelle des tissus environnants (auto-amputation). Mais souvent le mal s'infecte et il se produit une désagrégation ulcéreuse secondaire avec nécrose progressive des

tissus adjacents, sains jusque-là. L'état général est toujours plus ou moins troublé : hyperthermie, leucocytose neutrophile, symptômes généraux d'intoxication.

Si on n'effectue pas en temps utile l'amputation du membre mortifié et qu'on n'applique pas une antibiothérapie énergique, la mort peut survenir par intoxication ou septicémie.

Le *troisième stade* de la maladie se manifeste par des lésions cicatricielles et atrophiques dans les membres atteints.

L'athérosclérose d'un vaisseau périphérique peut entraîner le développement d'un anévrisme. Celui-ci est observé surtout en amont de la constriction de l'artère. Il peut rester un certain temps asymptomatique. Mais des douleurs apparaissent ensuite dans la région voisine (probablement en raison de la compression des tissus) ainsi que dans les membres lorsque l'anévrisme appuie sur les troncs nerveux. S'il est assez grand, on peut facilement le délimiter par la palpation ; on le sent ordinairement battre s'il n'est pas rempli de masses thrombotiques. Ces dernières sont la source d'emboles ; les foyers périphériques de nécrose peuvent alors être provoqués non par la sclérose ou la thrombose de l'artère nourricière mais par l'embolie de ses rameaux périphériques. L'embolie des artères périphériques s'accompagne de violentes douleurs.

Les embolies et thromboses des artères sclérosées des membres inférieurs peuvent être dues non seulement à l'athérosclérose proprement dite de ces artères, mais aussi à des lésions athéroscléreuses d'autres artères (coronaires, aorte) et à leurs complications.

Chapitre IX

ÉVOLUTION ET PRONOSTIC

L'évolution de l'athérosclérose varie à l'extrême en fonction de nombreux facteurs. La différence entre ses formes est due premièrement à la localisation principale du processus pathologique. Ainsi, les formes coronariennes et cérébrales ont une évolution plus grave et un pronostic moins favorable que celles des artères des membres ou de l'aorte par exemple. Mais on connaît des formes d'athérosclérose des vaisseaux cérébraux à évolution très lente, alors que l'atteinte des artères des jambes conduit parfois assez rapidement à la gangrène des orteils ou du pied. Par conséquent, la localisation a, pour l'évolution et le pronostic de la maladie, une importance certaine mais relative.

La différence est deuxièmement déterminée par le stade du processus. Pour une localisation quelle qu'elle soit, la période préclinique de la maladie peut de façon bénigne évoluer de longues années progressant très graduellement ou régressant périodiquement, alors qu'au stade thrombonécrotique, la maladie se développe quelquefois sur un mode suraigu et devient rapidement menaçante pour la vie avec des résultats catastrophiques pour toutes localisations, pour les unes (coronarienne, cérébrale) plus, pour les autres moins.

La différence dépend troisièmement du degré de participation à la pathogénie des facteurs qui déterminent la gravité de l'évolution, tels que la propension aux spasmes vasculaires et surtout à des troubles du système coagulant et à la formation de thrombus. Ce sont précisément les crises vaso-motrices, d'une part, et les thrombus, de l'autre, qui en se surajoutant à l'athérosclérose créent les états pathologiques les plus dangereux pour la vie. Sans l'intervention de ces deux processus pathologiques, l'athérosclérose serait incontestablement une maladie beaucoup plus « bénigne ». Aussi l'évolution et le pronostic de cette affection sont-ils déterminés pour une quelconque localisation par la tendance plus ou moins grande aux spasmes et aux thromboses des vaisseaux atteints. Il n'est pas rare que des lésions athéroscléreuses minimes (dépôts et plaques lipidiques) se compliquant de thromboses ou de fortes réactions vaso-motrices soient cause d'invalidité ou de mort, alors

que de vastes lésions restent asymptomatiques tant que de graves phénomènes angiospastiques ou thrombotiques ne surviennent pas.

L'évolution et le pronostic de l'athérosclérose sont déterminés pour une grande part quatrièmement par l'intensité et surtout la durée d'action de ses principaux facteurs étiologiques. Concernant l'influence de l'hérédité, comme nous l'avons exposé, on constate un rapport déterminé entre la fréquence de l'athérosclérose chez les parents et dans la famille du malade et la gravité du processus. Concernant les influences nerveuses, plus leur action est prolongée et plus intense est le développement pris par la maladie ; surtensions et excès nerveux répétés ont de l'importance surtout quand la maladie est déjà là (dans l'athérosclérose coronarienne par exemple). Quant à l'influence de la nourriture et des troubles du métabolisme lipidique, toutes autres conditions étant égales, il faut reconnaître qu'elle fait incontestablement avancer la maladie, en particulier une hypercholestérolémie très forte coïncide avec une progression de la maladie (et la détermine peut-être).

Cinquièmement, l'état des systèmes neurorégulateurs est d'une importance indéniable dans l'évolution et le pronostic de la maladie. Ainsi, il n'est pas rare que les athéroscléreux occupés à un travail qu'ils aiment et estiment se sentent bien, mais dès qu'ils changent de genre de vie, partent pour un congé prolongé ou passent à un autre travail (ou prennent leur retraite prématurément à leur avis), crises angineuses, infarctus du myocarde, apoplexies, etc. apparaissent. Leur stéréotype habituel (de réflexes conditionnés) étant perturbé, leurs processus nerveux entrent en collision et les mécanismes de compensation de la maladie se relâchent. Ce que nous venons de dire correspond particulièrement à cette période de la vie où la fonction hormonale de l'appareil génital décroît, particulièrement chez les femmes à la ménopause.

Sixièmement, l'évolution et le pronostic de l'athérosclérose comme syndrome clinico-anatomique sont moins favorables quand celle-ci est associée à la maladie hypertensive. Comme nous le verrons plus loin, dans la plupart des cas l'hypertension aggrave et accélère le cours de l'athérosclérose, favorise l'apparition de crises vasculaires, d'insuffisance cardiaque, etc. Le diabète et l'obésité font également empirer le processus athéroscléreux.

Enfin, septièmement, on peut agir sur l'évolution de l'athérosclérose par des médications prophylactiques ou curatives. On a aujourd'hui élaboré (cf. chapitre suivant) tout un système de lutte contre l'athérosclérose qui améliore le cours de la maladie et en adoucit le pronostic.

Dans la suite, nous verrons brièvement l'évolution et le pronostic des principales formes de l'athérosclérose d'après leur localisation. Il suffira de dire que puisque elles sont souvent associées, l'appréciation réelle du pronostic en est rendue difficile. Combien de fois n'arrive-t-il pas qu'un malade, qui à notre estimation souf-

frait d'athérosclérose coronarienne, succombe subitement d'apoplexie, alors que des symptômes d'athérosclérose cérébrale ne s'étaient pas manifestés de son vivant ! Dans certains cas semblables ne porte-t-on pas parfois même le diagnostic de thrombo-endocardite pariétale post-infarctoïde suivie d'embolie cérébrale. Par conséquent, même si on distingue des formes selon leur localisation, on ne doit pas oublier que la maladie représente un processus général englobant les divers territoires du système artériel.

Athérosclérose des coronaires

Pour autant que nous ne savons pas encore diagnostiquer la période préclinique de la maladie, il est impossible d'examiner le problème de sa durée (pour la localisation coronarienne comme pour toute autre).

Au premier stade, ischémique, de l'athérosclérose coronarienne dont l'angine de poitrine (avant toutes altérations nécrotiques et thrombotiques) et certaines anomalies électro et ballistocardiographiques constituent les symptômes principaux, l'évolution et le pronostic sont extrêmement variés. En elle-même l'angine de poitrine est perfide et, chose heureusement rare, son premier accès entraîne parfois la mort (rappelons que Pletnev définissait de façon figurée le syndrome de l'angine de poitrine par deux mots « douleur et mort »). Mais, d'autre part, nombre de malades souffrent d'angine de poitrine de longues années, s'accoutument à ses crises calmées par la trinitrine, et parfois la sténocardie disparaît chez eux pour de longs mois, voire des années. Cette disparition des douleurs angineuses est probablement due à l'atténuation de la réactivité nerveuse et neurohormonale, cause des accès angineux chez les athéroscléreux.

La date à laquelle survient l'angine de poitrine permet conventionnellement de définir le début de la période clinique de l'athérosclérose coronarienne. Le temps, qui s'écoule depuis cet instant jusqu'au moment de formation des premières nécroses (infarctus) myocardiques, permet d'évaluer approximativement la durée du premier stade de la maladie.

D'après les données recueillies à l'Institut de Thérapeutique, ces durées sont très variables. Avant la survenue du premier infarctus du myocarde, l'angine de poitrine dure parfois des années entières ; quelquefois, les crises angineuses apparaissent chez le malade quelques semaines et même quelques jours seulement avant l'infarctus (et représentent en réalité un état « pré-infarctoïde »).

Le passage du premier stade de la maladie au second s'exprime avec le plus de netteté par l'apparition d'un infarctus du myocarde. Comme nous l'avons dit, l'existence de formes transitoires (entre l'angine de poitrine et l'infarctus), nécroses microfocales, n'est certainement pas rare.

La durée du deuxième stade, thrombonécrotique, de l'athérosclérose coronarienne est déterminée par le cycle évolutif de l'infarctus aigu ou subaigu (à évolution lente) et par des infarctus et nécroses microfocales réitérés (ordinairement, sur plusieurs semaines et même des mois).

Souvent, le stade ischémique de l'athérosclérose coronarienne ne se termine pas par des foyers cliniquement prononcés de nécrose (infarctus) et aboutit à des altérations dystrophiques croissantes du myocarde, entraînant peu à peu la sclérose de ce dernier (c'est-à-dire le passage au troisième stade, fibreux, de la cardiosclérose athéroscléreuse). Quelquefois, la première manifestation clinique de l'athérosclérose coronarienne est l'infarctus du myocarde ; la période préclinique de la maladie, sautant ainsi le stade ischémique resté asymptomatique, s'achève par l'apparition de nécroses (c'est-à-dire de processus que nous rapportons au deuxième stade).

Le second stade de la maladie présente un grand danger pour la vie du malade, car l'infarctus se termine souvent par la mort. En ce qui concerne la fréquence de cette issue, on peut affirmer à bon droit qu'elle devient plus rare qu'autrefois. Dans les statistiques anciennes on cite un pourcentage élevé de létalité par infarctus aigu du myocarde : jusqu'à 50-60 % selon Grotel ; en 1924-1935, cette létalité était de 43 % ; en 1935-1937, de 32 %. Or, d'après les données de notre clinique, dans la période de 1948 à 1957, l'issue fatale s'est rencontrée dans 8,4 % des cas dans les premiers infarctus, la fréquence était trois fois plus élevée pour les infarctus réitérés. Selon Guelstein (1951) la première thrombose des coronaires est fatale dans 10 % des cas ; la seconde l'est dans 30 % ; la troisième thrombose, dans 50 %.

Il est malheureusement difficile de comparer la mortalité par infarctus du myocarde primaire ou répété autrefois et de nos jours, car dans les anciennes données on ne trouve pas cette classification. Il faut tenir compte aussi du « rajeunissement » des malades coronariens actuels.

Le changement survenu ces dernières années dans la composition des groupes d'âge de malades atteints d'infarctus ressort nettement de la comparaison des données de Khvilivitskaïa et coll. (1955) avec celles de Grotel (1940). Ainsi selon ce dernier, le maximum d'infarctus du myocarde correspondait au groupe des malades de 60 ans, alors que selon Khvilivitskaïa, 65 % des malades appartiennent à la tranche d'âge de 44-55 ans (10 % ont moins de 40 ans) et seulement 13 % appartiennent à la tranche de 56-60 ans. Khvilivitskaïa fait remarquer qu'un second infarctus abaisse les chances de survie.

McQuay, Edwards et Burchell (1955) ont spécialement analysé les causes de mort par infarctus aigu du myocarde, ils n'ont examiné que les cas de décès au cours du premier mois qui suivait l'infarctus. Ils ont relevé une défaillance du myocarde dans 57 cas sur 133, une

nouvelle insuffisance coronarienne aiguë avec état angineux dans 31 (dans aucun cas n'ont été trouvés à l'autopsie de signes d'infarctus nouveau ou d'occlusion nouvelle de la coronaire, par conséquent, la cause des douleurs était seulement l'ischémie myocardique). La rupture du cœur survint chez 20 malades, le plus souvent dans l'infarctus latéral (rupture du ventricule gauche dans 14 cas, de la cloison interventriculaire dans 6). La rupture du cœur était souvent observée chez les femmes (15 cas sur 20 ; la différence est importante surtout si on tient compte de la plus grande fréquence de l'infarctus du myocarde chez les hommes : les données en question portaient sur 81 hommes et 52 femmes). Le collapsus avec forte baisse de la tension artérielle tenait la seconde place comme cause de décès (12 malades) ; à l'autopsie chez 9 sujets on trouva des cicatrices, séquelles d'infarctus subis dans le passé ; dans ces 12 cas, l'infarctus ayant entraîné la mort par collapsus avait évolué sans douleur (« infarctus muet »). La dernière place comme cause de mort revenait aux complications thrombo-emboliques observées chez 8 malades (4 avec infarctus pulmonaire) âgés de plus de 60 ans (6 sur 8 avaient plus de 70 ans). Cinq autres cas ne pouvaient être classés dans aucun des groupes énumérés. Si on considère seulement les 58 malades dont la mort survint subitement alors qu'ils étaient en santé apparente, la cause du décès était dans 24 cas une insuffisance coronarienne aiguë, dans 18, une défaillance cardiaque, dans 12, une rupture du cœur et dans 4, une embolie pulmonaire.

L'importance des diverses manifestations cliniques de l'infarctus pour le pronostic et la mortalité a été l'objet de nombreuses confrontations statistiques. Mais l'intensité de tel ou tel trouble ne détermine pas encore le pronostic. Ainsi, en elles-mêmes, une forte fièvre ou une leucocytose élevée ne jouent pas un grand rôle quant au pronostic.

Vinogradov (1957) fait remarquer que dans l'infarctus du myocarde l'importance de la température est tout à fait relative pour le pronostic, car dans la période grave et dangereuse du collapsus, celle-ci est ordinairement faible. D'après les données de cet auteur, une hyperleucocytose (de 15 000 à 22 000) a été observée chez 14 sur 104 hommes ayant succombé à un infarctus et chez aucune femme. Toutefois, certains auteurs estiment que plus la réaction fébrile ou leucocytaire dure longtemps, plus le pronostic est défavorable.

L'électrocardiogramme est d'un grand intérêt pour le pronostic. Ce dernier est d'autant plus mauvais : a) que l'infarctus dépisté est de grandes dimensions ; b) qu'il s'étend à la cloison interventriculaire et provoque des troubles du rythme et de la conduction ; c) que les déviations électrocardiographiques ne témoignent pas d'une dynamique « positive » suffisamment durable, c'est-à-dire qu'on n'observe pas de signes de rétablissement des processus élec-

triques du cœur ou, *a fortiori*, si on constate une dynamique « négative » attestant qu'un processus nécrotique actif est en cours. Il faut toutefois signaler qu'en elle-même l'intensité des anomalies électrocardiographiques caractéristiques d'un infarctus a plus de signification pour le diagnostic que pour le pronostic.

White affirme qu'un tableau électrocardiographique typique bien net de l'infarctus du myocarde est plus favorable pour le pronostic qu'une courbe atypique, car cette dernière est ordinairement due à d'anciennes altérations du cœur antérieures à l'infarctus et autorise à supposer la présence de lésions athéroscléreuses du myocarde de plus vieille date et plus étendues.

La localisation de l'infarctus (pour autant qu'on puisse la déterminer électrocardiographiquement) a peu d'importance pour le pronostic et l'issue de la maladie. Sidorovitch (1954) estime que le pronostic est plus mauvais dans l'infarctus antérieur que postérieur.

D'après nos données, la létalité dans les infarctus antérieurs s'avère seulement un peu plus élevée que dans les infarctus postérieurs. L'intervention de la cloison interventriculaire dans le processus fait augmenter le nombre des issues fatales (comme déjà dit). D'ailleurs, dans la statistique de Michaelides et Papadopulos (1955) englobant 500 cas d'infarctus du myocarde, l'implication du septum dans une lésion de la paroi postérieure ne change pas le pronostic en comparaison de la seule lésion postérieure. D'après les données de ces auteurs, le bloc de branche ainsi que le bloc atrio-ventriculaire passager n'ont pas d'importance pour le pronostic, tandis que le bloc cardiaque complet est de mauvais augure. La fibrillation auriculaire a un retentissement néfaste sur l'infarctus du myocarde ; elle est souvent cause d'une défaillance cardiaque ou d'embolies dans la grande et la petite circulation (Jdanova, 1958). D'après la statistique de Loukomski et Taréev, avec une létalité moyenne de 17,9 % dans l'infarctus, quand le rythme était normal, la mort était observée dans 10,3 % des cas ; elle l'était dans 33,3 % quand il y avait arythmie, dans 25,4 % en présence de tachycardie sinusale et dans 21,1 % en cas d'extrasystoles. Grotel regardait comme particulièrement dangereuse une tachycardie prolongée. Selon Page, un pouls de plus de 100 battements à la minute pendant la première semaine est un signe menaçant (cet auteur l'a observé chez 70 % des sujets morts dans le mois suivant l'infarctus). White et certains autres cliniciens éminents signalent que, dans cette maladie, l'accélération du pouls est alarmante. Quant à la tachycardie paroxystique, elle est un symptôme d'un pronostic redoutable.

L'insuffisance circulatoire a un intérêt majeur ; plus la déficience cardio-vasculaire est prononcée dans la période aiguë de l'infarctus du myocarde, plus le pronostic est mauvais. C'est surtout dans le groupe des infarctus aigus débutant par un pseudo-

asthme cardiaque que le danger d'une issue fatale est grand, probablement parce que cette variante de la maladie se rencontre presque toujours chez des malades ayant déjà subi un infarctus du myocarde dans le passé (Sigal, 1950) ou chez des vieillards ayant longtemps souffert antérieurement à l'infarctus d'une cardiosclérose athéroscléreuse. De façon générale, la dyspnée est un symptôme qui assombrit le pronostic.

White indique que l'issue fatale dans l'infarctus avec signes d'insuffisance cardiaque est observée environ trois fois plus souvent que dans l'infarctus simple.

La forme microfocale des nécroses a, sans nul doute, un pronostic plus favorable, car elle s'accompagne plus rarement d'états menaçants, pseudo-asthme cardiaque, choc, collapsus, ruptures du myocarde, perforations septales, etc. Néanmoins, cette variante de l'athérosclérose conduit parfois aussi à des phénomènes dangereux. Ainsi, des micronécroses multiples du myocarde peuvent entraîner l'insuffisance cardiaque, la fibrillation auriculaire, des troubles de la conduction atrioventriculaire, etc.

Il faut souligner que l'infarctus du myocarde de même que les nécroses microfocales se développent sur un terrain d'altérations ischémiques antérieures du muscle cardiaque et plus celles-ci étaient prononcées au premier stade, plus l'évolution de l'infarctus (et des nécroses microfocales) est grave. Par ailleurs il ne fait aucun doute que l'évolution de l'athérosclérose coronarienne peut se modifier non seulement au premier stade mais aussi au second et cesser de produire de nouvelles poussées actives pour une durée plus ou moins longue. L'atténuation et la stabilisation de l'athérosclérose coronarienne sont parfaitement possibles même après un infarctus grave. L'occlusion d'une coronaire athéroscléroséе qui entraîne d'abord la formation d'une zone nécrosée, puis cicatricielle peut coïncider avec un arrêt de développement de l'athérosclérose ; l'oblitération de l'artère lésée avec les conséquences qui en découlent marque alors en quelque sorte une « guérison » (dans le sens où nous l'admettons en parlant de cicatrices après des gommes, un infiltrat tuberculeux, un abcès, etc.). L'expérience montre que dans de nombreux cas les malades supportent bien l'infarctus du myocarde et reprennent par la suite leur activité antérieure, qu'ils cessent de ressentir des douleurs angineuses, effectuent des travaux musculaires sans essoufflement notable et produisent même l'impression d'être guéris de l'affection cardiaque qui les avait tourmentés des mois et des années.

La survie après un infarctus du myocarde, selon les données recueillies en 15 ans par Glazova à l'Institut des Secours d'urgence Sklifassovski, va de 0 (mort subite) à 22 ans, l'espérance de vie après un infarctus est en moyenne égale à 6,4 ans. La durée de vie dans la sténocardie, selon les mêmes données, est beaucoup plus longue et atteint jusqu'à 33 ans. Si l'infarctus du myocarde était

précédé de crises angineuses (comme cela s'est rencontré dans 73 % des cas), la durée moyenne de la période allant de la première apparition d'accès angineux au premier infarctus du myocarde est de 2 ans 4 mois chez les hypertendus et de 3 ans 8 mois chez les personnes à tension normale.

D'après les données de Britanichski, Tour et Filiptchenko (1958) obtenues par l'étude de plus de 2 000 dossiers médicaux pour l'année 1955, seulement 50 % des sujets ayant subi un infarctus dans le passé ont été reconnus invalides ; dans la moitié des cas, les malades reprenaient leur travail, dans des conditions, il est vrai, allégées.

Le passage du deuxième stade de l'athérosclérose coronarienne au troisième marque à la fois la « guérison » du processus nécrotique actif dans le myocarde et le développement d'un nouvel état pathologique, la cardiosclérose, et il est fort difficile d'établir une démarcation entre ces deux états. De petites cicatrices isolées dans le muscle cardiaque à la suite d'altérations dégénératives, inflammatoires, hémorragies, etc., représentent les « frais » du processus de restitution de la structure du myocarde et, quand on les constate, on ne saurait conclure à la cardiosclérose en tant que maladie. Ce terme n'est applicable qu'à des altérations conjonctives du myocarde plus nombreuses et plus importantes. Mais à quel degré de fibrose peut-on parler de cardiosclérose comme d'une affection, on ne le sait pas encore positivement. Pour nous, cliniciens, la limite est indiquée par l'état des malades : leurs plaintes, leurs symptômes morbides, leur capacité de travail. On comprendra par quelques exemples toute l'inconsistance d'une approche purement formelle de ce problème. Ainsi, une petite cicatrice dans la partie motrice du muscle du ventricule gauche (à la suite d'un infarctus où de petites nécroses) ne se fait souvent pas sentir : elle ne provoque pas d'altérations de la contractilité cardiaque et du rythme. A peine pourrait-on dire que le porteur de cette cicatrice est un malade. Mais une cicatrice de mêmes dimensions, de même origine, située dans la cloison interventriculaire, est capable d'entraîner des troubles graves et définitifs de la conductibilité et du rythme. Il arrive parfois qu'une cicatrice même étendue, séquelle d'infarctus du myocarde, ne conduise pas à des perturbations notables de l'activité cardiaque, alors que de multiples foyers de fibrose dus à de petites nécroses déterminent une décompensation progressive.

Signalons également un fait plein de signification pratique. Il est des médecins qui souvent posent le diagnostic de cardiosclérose à chaque sujet ayant subi dans le passé un infarctus, même si celui-ci a entièrement conservé sa capacité de travail et que l'examen objectif ne décèle rien de pathologique. Certes, des méthodes d'investigation toujours nouvelles approfondissant et précisant le diagnostic permettent de constater chez ce sujet certains symptômes d'athérosclérose et même les traces d'un infarctus du myo-

carde subi dans le passé. Mais peut-on contester la guérison d'un infarctus du myocarde pour la seule raison que tout infarctus laisse derrière lui une cicatrice et poser le diagnostic de cardiosclérose sur la base de celle-ci ? Il nous semble que dans ce sens on doive faire preuve d'une compréhension plus différenciée et plus individualisée.

On doit encore avoir en vue un autre critère, c'est la dynamique du processus. Une cicatrice stabilisée et une cicatrice en évolution ne sont pas, du point de vue clinique, une seule et même chose. La cardiosclérose est une notion qui ne désigne pas tant les brides fibreuses formées dans le passé qu'un processus évolutif de dégénérescence conjonctive du myocarde. Sous ce rapport, elle est analogue à la cirrhose hépatique (état que nous distinguons strictement de la simple présence de tissu cicatriciel dans le foie, principalement en raison de son caractère actif et évolutif).

Les causes du développement de la cardiosclérose athéroscléreuse sont les processus morbides que nous avons décrits comme la manifestation du deuxième stade de l'athérosclérose coronarienne : l'infarctus du myocarde et les nécroses microfocales. Ce sont le plus souvent des infarctus récidivants ou réitérés qui servent de « pont » entre l'infarctus aigu du myocarde et la cardiosclérose.

De petites nécroses en foyers formées ordinairement au cours d'une période assez longue sont à la base du développement de cardioscléroses plus diffuses.

Les atteintes cardioscléreuses consécutives à un infarctus ont leur trait spécifique : le caractère macrofocal des cicatrices.

Achor et Futch (1956) ont étudié cette forme d'après 250 autopsies. Voici les critères qu'ils ont retenus : a) la surface de la cicatrice myocardique n'est pas inférieure à 4 cm^2 ; b) les dossiers médicaux comportent des indications relatives à des infarctus du myocarde dans le passé (dans aucun cas il n'y avait de nécroses fraîches). Les altérations cicatricielles prédominaient dans la paroi antérieure. C'étaient le plus fréquemment de vastes lésions cicatricielles antéroseptales incluant la pointe du cœur dans le processus. Des cicatrices isolées se limitaient à la zone apexienne. Les foyers de fibrose de la paroi postérieure moins étendus se bornaient à la zone postéroseptale et n'intéressaient pas la pointe. Les cicatrices de la paroi latérale étaient généralement petites et localisées à la base du ventricule gauche. Rarement on observait des cicatrices isolées de la cloison interventriculaire ou elles étaient de petite taille. Des atteintes associées et qui affectaient aussi la zone septale étaient signalées dans 53 % des cas. L'hypertrophie cardiaque était relevée chez 60 % des malades. Les atteintes des valvules cardiaques représentaient 8 % des cas.

Toutefois, on ne saurait ramener la pathogénie de la cardiosclérose à la seule prolifération de tissu conjonctif dans le myocarde à la suite de nécroses. Il ne fait aucun doute que pour une bonne

part elle se rattache à l'ischémie et à la dystrophie du myocarde résultant de l'athérosclérose coronarienne. Ainsi en dehors du cours régulier d'évolution des altérations athéroscléreuses dans le myocarde (ischémie — dystrophie — nécroses — sclérose), il faut tenir compte aussi d'une autre marche du développement, sans l'intervention de nécroses (ischémie — dystrophie — sclérose).

D'après leur évolution on peut distinguer les formes suivantes de cardiosclérose athéroscléreuse :

a) une forme qui représente une longue chaîne d'accès angineux douloureux ou d'infarctus du myocarde réitérés (forme douloureuse). Insuffisance cardiaque et troubles du rythme et de la conductibilité peuvent faire défaut ;

b) une forme accompagnée de fibrillation auriculaire, où souvent cette dernière est la manifestation unique de la cardiosclérose, et tous les symptômes morbides, tels que palpitations cardiaques, dyspnée, dilatation du cœur aux dépens des oreillettes, apparition de phénomènes de stase du type insuffisance ventriculaire droite, peuvent s'y ramener. Cette forme se développe parfois sans aucune douleur et sans qu'on constate dans l'anamnèse des malades angine de poitrine ou thrombose coronarienne. Il existe même, nous l'avons dit, un antagonisme particulier entre les formes angineuses et cette arythmie ;

c) une forme évoluant également sans douleur avec développement progressif de l'insuffisance cardiaque mais en présence de rythme normal. Il est impossible de dire pourquoi la fibrillation auriculaire n'y est pas constatée. On a l'impression que cette forme « asthmatique » apparaît plutôt quand le cœur gauche particulièrement est atteint, sans qu'on note de modifications du droit, alors que dans la fibrillation auriculaire c'est surtout le cœur droit qui souffre. Toutefois, cette hypothèse est loin d'être pleinement vérifiée par la confrontation des données des autopsies et de l'électrocardiographie ;

d) une forme qui évolue comme le bloc cardiaque complet (sa pathogénie est parfaitement claire, c'est le résultat d'une atteinte septale) ;

e) une forme anévrismatique athéroscléreuse.

Le pronostic de la cardiosclérose athéroscléreuse est sévère. La guérison est impossible, mais souvent la capacité de travail se conserve bien que diminuée. La défaillance cardiaque progressive est un signe pronostique fâcheux. L'expérience montre que les malades périssent ordinairement dans le courant de 2-3 ans. Par ailleurs on observe parfois des cardiosclereux présentant des phénomènes de stase chez lesquels un traitement intensif fait disparaître les symptômes de l'insuffisance cardiaque ; dans ces cas sensibles au traitement, le pronostic est meilleur et l'espérance de vie atteint 5-7 ans. Il en est de même pour les formes évoluant avec fibrillation auriculaire. Les variantes douloureuses rendent

toujours le pronostic douteux étant donné que chaque aggravation de la maladie (crises angineuses plus fréquentes, infarctus du myocarde répétés) peut se terminer fâcheusement. Pourtant, il arrive parfois que le malade reste longtemps en vie. Le bloc cardiaque par cardiosclérose est compatible avec une longue vie s'il n'y a pas d'autres manifestations graves du mal. Il ne faut pas oublier non plus le développement dans la cardiosclérose décompensée d'une dénutrition touchant parfois à la cachexie. Il est possible que cette issue soit liée à une dysfonction du foie résultant d'une stase ou d'une sclérose prolongée.

L'espérance de vie dans la cardiosclérose n'est pas facile à calculer car c'est un problème ardu que d'évaluer l'ancienneté de l'affection. Weiss (1956) se référant à la date du premier infarctus constate que sur 211 malades, 134 (63,5 %) moururent au cours de la première décennie d'observation, les 77 autres (36,5 %) étaient encore en vie 10 ans après cet infarctus ; la plupart des malades ont succombé au cours des 5 années qui suivirent l'infarctus ; d'autre part la survie était plus grande chez des malades relativement jeunes que chez les plus âgés. Sur 60 malades ayant survécu, 45 % continuaient à travailler.

Martin (1956) publie des données intéressantes sur la létalité par maladie coronarienne au Pays de Galles. Les taux de mortalité augmentent depuis 30 ans ; si, en 1924, 743 hommes et 343 femmes étaient morts d'angine de poitrine, en 1930, les chiffres respectifs étaient de 4 118 et 1 766, en 1939, de 12 939 et 6 577 et, en 1954, de 41 688 et 29 983. La mortalité est plus grande parmi les cadres, un peu moins parmi les ouvriers spécialisés et moins encore chez les manœuvres. Selon les données de Kyn Talk Wilbur (1956), la mort par infarctus du myocarde parmi les médecins des Etats-Unis était, en 1940, de 19,5 % et, en 1953, de 28,5 %. La mortalité au cours des dernières années augmente sans cesse et, sous le rapport des tranches d'âge, elle a chez les plus jeunes doublé (35 ans) et chez les plus âgés triplé (dans les groupes plus jeunes la mortalité des hommes dépasse de 5-6 fois celle des femmes, dans les plus âgés, de 2 fois seulement).

Autres localisations de l'athérosclérose

L'*athérosclérose de l'aorte* qui évolue ordinairement sans signes cliniques et n'est dépistée que par une investigation radiologique et instrumentale se manifeste seulement dans certains cas sous la forme de syndromes d'un pronostic grave. Ce sont : a) l'arrachement de l'aorte et son détachement du cœur (associés ordinairement à une hypertension artérielle élevée) ; b) l'anévrisme disséquant au niveau de l'aorte thoracique ou, plus souvent, de l'aorte abdominale ; c) l'anévrisme de l'aorte thoracique ou, beaucoup plus fréquemment, de l'aorte abdominale (ses signes sont une tu-

meur pulsatile dans l'abdomen, à gauche ou au-dessous de l'ombilic, d'une forme allongée, élastique à la palpation et qui présente à la radiologie des signes de calcinose, d'un contour ovale caractéristique ; un souffle systolique sténotique au-dessus de l'anévrisme déterminé dans les cas douteux par endo-auscultation) ; d) des thromboses de l'aorte, pariétales et oblitérantes, surtout au niveau de la bifurcation (c'est-à-dire de la ramification des artères iliaques), symptôme de Leriche avec tableau caractéristique d'ischémie des membres inférieurs ; e) syndrome de la crosse de l'aorte de nature athéroscléreuse ayant pour résultat le syndrome de Takayashu ou maladie de l'absence de pouls (l'athérosclérose était constatée dans 61 % des cas de ce syndrome recueillis à l'Institut de Thérapeutique par Abougova (1964), soit chez 22 malades sur 36). Ces manifestations rares de l'athérosclérose de l'aorte assombrissent fortement le pronostic (ordinairement favorable).

L'*athérosclérose des artères cérébrales* présente par son cours une diversité aussi grande que l'athérosclérose coronarienne. Il y a de nombreux traits communs dans l'évolution de ces deux manifestations principales de l'athérosclérose. Comme pour la localisation coronarienne a) il existe une période asymptomatique (stade préclinique) d'une durée indéterminée ; b) le tableau clinique passe par les trois stades indiqués plus haut et chacun d'eux obéit aux mêmes lois établies pour la forme coronarienne ; c) la première apoplexie peut se terminer par la mort dans certains cas et passer presque sans séquelles dans d'autres ; à côté de foyers étendus d'hémorragie et de ramollissement, on observe parfois de petits foyers de dystrophie, etc. Mais le tableau clinique de la maladie est, dans une plus grande mesure que pour la sclérose coronarienne, défini par la localisation du processus pathologique et c'est surtout celle-ci qui dicte l'évolution et le pronostic.

Parfois, une apoplexie athéroscléreuse englobant par ses altérations morphologiques une surface minime entraîne des catastrophes parfois mortelles (ce qui n'est pas le cas de l'infarctus du myocarde). Certes, cela se comprend, puisque c'est dans le cerveau que se concentrent les zones de régulation des principales fonctions vitales.

L'*athérosclérose des artères rénales* est encore insuffisamment étudiée du point de vue du pronostic. On peut en voir le danger dans quatre éventualités : a) celle du développement d'une ischémie rénale et de l'apparition ou de l'aggravation (stabilisation) de l'hypertension artérielle (ce qui, à son tour, contribue à faire progresser l'athérosclérose dans ses autres localisations) ; b) celle du développement possible de thromboses des artères avec abolition ou diminution de la fonction rénale ; c) celle de la formation d'anévrismes des artères rénales principales avec danger non seulement de trouble prononcé de l'irrigation sanguine des reins mais aussi de rupture des formations anévrismatiques et d'hémorragie

interne ; d) celle de l'évolution d'une néphrocirrhose athéroscléreuse et d'une insuffisance rénale. Il n'est pas assez de données statistiques pour caractériser la fréquence de ces issues.

L'*athérosclérose des artères abdominales* cause très rarement de graves syndromes clinico-anatomiques, de plus elle est très insuffisamment étudiée. D'une manière générale, son pronostic est relativement favorable, ce qui est en rapport avec l'abondance de collatérales dans le système artériel des viscères abdominaux (de plus, une partie d'entre eux sont vascularisés par la veine porte). Seules les thromboses des artères abdominales ont une évolution défavorable et aboutissent souvent à des accidents. Mais il faut souligner à nouveau qu'une étude insuffisante de ces localisations ne nous permet pas encore de les apprécier à leur juste valeur du point de vue du pronostic, en particulier si on envisage l'éventualité de développement de certaines formes de cirrhose hépatique, d'ulcère gastrique, de colites ou de pancréatites réfractaires dus à l'athérosclérose.

L'*athérosclérose des artères des membres* diffère par son évolution de celle des autres manifestations plus importantes de la maladie : 1) son stade ischémique dure ordinairement beaucoup plus longtemps que par exemple dans la forme coronarienne. Des années passent et même parfois des dizaines d'années avant que se développent des signes de thrombose et de nécrose des parties périphériques des membres. Au cours de cette période, les malades souffrent de claudication intermittente, ordinairement périodique (souvent de longues rémissions interviennent au cours desquelles les phénomènes douloureux sont absents). Il est possible que ce soit la raison pour laquelle les nécroses athéroscléreuses des orteils ou des pieds sont désignées par le terme de « gangrène sénile », car elles apparaissent chez les malades très âgés. Mais cette règle souffre bon nombre d'exceptions, de tels phénomènes pouvant survenir aussi dans un plus jeune âge et se développer rapidement ; 2) le stade fibreux de cette forme est peu connu pour l'instant et, en réalité, il ne se développe pas puisque les nécroses conduisent soit à l'amputation des parties mortifiées, soit à un état toxique et septicémique par suite de pénétration de microbes putréfiants dans les tissus nécrosés et de septicémie généralisée d'issue fatale ; 3) le pronostic de cette forme n'envisage les troubles que d'une seule fonction, la motilité et plus généralement la locomotion (dans de rares cas lors d'atteinte des artères des bras, le travail manuel).

Les altérations de cette fonction limitent très souvent les conditions de la vie et l'activité professionnelle des malades, ils deviennent infirmes, invalides, ce qui n'est pas sans importance pour la société. La lutte contre cette forme d'athérosclérose doit retenir l'attention plus que par le passé où en raison de la place quelque peu « intermédiaire » tenue par cette forme, les chirurgiens s'en sont occupés beaucoup plus que les médecins.

Chapitre X

PROPHYLAXIE ET TRAITEMENT

Mesures générales

Les mesures de prévention de l'athérosclérose, de même que celles de la maladie hypertensive, découlent tout naturellement des notions que nous avons de leur étiologie.

Un des objets principaux sur lesquels nous porterons nos efforts prophylactiques doit être incontestablement l'état du système nerveux. Il est très difficile certes de prévoir les diverses influences défavorables que la vie nerveuse et mentale de l'homme peut susciter et, en particulier, de s'efforcer de les éviter ou de les supprimer à l'avance. Cette difficulté est due au fait que l'homme se trouve sous la dépendance de relations réciproques complexes avec ses semblables et qu'il ne peut exister en dehors de ces relations. Il en découle des conflits tant personnels (de famille, d'habitation) que sociaux (situation professionnelle, relations entre chefs et subalternes, succès ou insuccès dans l'accomplissement du travail, complexité de celui-ci, etc.). Dans une mesure non moindre, la situation politique retentit sur la vie mentale de l'homme — danger de guerre, conflits de classes ou nationaux qui, bien que n'existant plus dans les pays du camp socialiste, se poursuivent dans les pays capitalistes et ne peuvent nous laisser indifférents. On peut dire avec assurance que la lutte pour la paix et la suppression du danger de guerre est en même temps une véritable prophylaxie des affections neurovasculaires. La suppression de l'inégalité sociale (de classes et nationale) atténue sans aucun doute une des principales causes de névrose de l'humanité moderne. Ainsi, on peut affirmer en toute certitude que la transformation du monde sur la base de nouveaux principes qui éliminent les conflits armés, de classes, nationaux, etc., fera diminuer fortement la fréquence de maladies telles que l'hypertension et l'athérosclérose. Il est possible que l'incidence accrue de ces maladies au cours des dernières décennies soit liée dans une certaine mesure à la tension toujours plus intense de la vie et surtout à la menace d'extermination atomique, aussi la suppression de cette menace est-elle l'un des principaux moyens de prévention de ces maladies.

Pour ce qui est de notre vie moderne, il faut dire que de nombreuses mesures relativement simples telles que l'amélioration des conditions de logement, le changement d'ambiance professionnelle peuvent jouer un rôle important dans la prophylaxie de l'athérosclérose (et de la maladie hypertensive). En lui-même le caractère du travail peut influencer l'état du système nerveux et on ne manquera pas de tenir compte de ce facteur dans la prophylaxie de la maladie hypertensive et de l'athérosclérose. Nous avons déjà cité l'exemple des travailleurs de centrales téléphoniques et télégraphiques chez lesquels l'hypertension est 2½ à 3 fois plus fréquente, celui des chauffeurs d'autos, etc. De telles données justifient la nécessité d'améliorer les conditions du travail dans les entreprises et établissements correspondants. Ceci concerne particulièrement les professions dans lesquelles le travail s'accompagne d'une forte tension nerveuse. C'est entre autres le cas pour le métier de médecin, et il ne faut pas s'étonner que la maladie hypertensive et l'athérosclérose sévissent si souvent et de si bonne heure parmi eux.

Mais plus encore que le caractère du travail, ce sont les rapports entre les individus qui importent. Notons les conflits qui existent parfois entre travailleurs d'un bureau ou d'un atelier. Les excitations psychiques résultant de relations acrimonieuses entre individus n'ont pas moins d'importance que l'influence des facteurs physiques de la production dans l'apparition de névrose et, par conséquent, de la maladie hypertensive et de l'athérosclérose.

La véritable culture consiste non seulement dans l'augmentation du nombre des voitures, des téléphones et des téléviseurs, etc., mais encore dans l'éducation de qualités personnelles améliorant les rapports humains : équité, probité, compassion, entraide. Il faut éduquer la personnalité humaine dès l'enfance, l'école, l'adolescence ; en effet, dans la jeunesse les rapports de camaraderie, d'amitié, de collectivisme se forment avec une grande facilité ; cela est d'autant plus nécessaire que c'est justement à cet âge que commencent lesdites maladies.

L'expérience de l'Institut de Thérapeutique montre combien il est important de changer en temps opportun les conditions de travail d'un individu enclin aux réactions hypertensives pour que celles-ci disparaissent (tout au moins pour une longue durée). Les sujets que l'hérédité prédispose à l'hypertension doivent éviter autant que possible le travail de nuit. Quelquefois il faut recourir au changement d'une entreprise ou d'un établissement pour un autre avec maintien de la qualification (dans le cas de mauvais rapports personnels). Pour les sujets présentant des affections vasculaires à leurs premiers stades, il faut prévoir la possibilité d'un changement de place sans opposition de la part de l'administration mais avec son aide active. L'expérience montre qu'une rémission peut découler d'une telle mesure.

Pour la prophylaxie de la maladie hypertensive et de l'athérosclérose, ce n'est pas seulement la suppression du surmenage ou des chocs nerveux qui importe mais l'éducation d'une aptitude interne à dominer ses émotions. On doit trouver des formes qui permettent de surmonter avec calme un stress émotionnel sans payer ce sang-froid de ses vaisseaux. Il est possible qu'on ne puisse accomplir cette tâche que dans la jeunesse, mais pour l'instant on ne sait même pas encore quelles pourraient être ses méthodes d'exécution.

La culture physique en est probablement une. L'expérience montre que les différents sports assainissent l'activité psycho-émotionnelle en en éliminant les troubles, atténuent la tendance aux conflits et aux excès violents. Aussi la culture physique et les sports sont-ils sans conteste d'une grande importance pour la prophylaxie des affections vasculaires. Comme déjà dit, les personnes qui s'adonnent régulièrement à la culture physique sont moins sujettes à l'athérosclérose que celles qui négligent ce besoin naturel de l'organisme humain. D'après les données de Setchénov, les actes musculaires lèvent la surexcitation du cerveau. Chacun connaît l'importance de la « détente » musculaire en cas d'émotions ou de fatigue mentale. Si pendant des exercices intellectuels intenses on s'interrompt pour se livrer à des mouvements ou à une marche énergique, l'activité nerveuse supérieure s'en trouve améliorée. Aux laboratoires de Pavlov il a été démontré que les exercices physiques avaient une influence bienfaisante sur les processus réflexes (Bykov et coll.). On s'est livré au laboratoire de Létounov à des investigations analogues mais sur une plus vaste échelle. Un travail effectué en commun par une collaboratrice de ce laboratoire, Koukolevskaïa, et une collaboratrice de l'Institut de Thérapeutique, Ilina (1959), a démontré au moyen de l'électroencéphalographie cette influence bienfaisante sur le cerveau. La plupart des sujets présentant des signes précoces d'affections vasculaires supportent bien les exercices physiques. Après un travail physique, nous l'avons dit, le taux du cholestérol sanguin des personnes présentant une tendance à l'hypercholestérolémie baisse. Il est possible que ce phénomène soit de nature nerveuse quoiqu'on ne puisse exclure qu'il soit lié à une intensification des processus métaboliques sous l'influence de l'activité musculaire. Ceci est surtout important chez les sujets enclins à l'embonpoint, pour autant que des exercices physiques systématiques entraînent une diminution du poids.

La lutte contre le bruit est d'une grande importance dans la prophylaxie des maladies vasculaires. La suppression du bruit joue probablement un certain rôle dans la baisse de la tension et l'atténuation des crises angineuses, remarquées chez les malades quand ils se trouvent à la campagne, en sanatoriums. Il faut s'efforcer de faire régner le silence dans les bureaux et locaux de travail. Sou-

vent, il suffit de transférer le malade à la période de début d'une affection vasculaire d'une salle où pénètre le bruit de la rue dans une autre donnant sur un jardin calme pour que cessent ses accès angineux et que sa tension artérielle baisse. Les cris, on le sait, agissent sur les nerfs de beaucoup de personnes. Il faut dès l'école apprendre à fuir les écarts de langage, à parler avec calme. La courtoisie dans les rapports est un remède contre la névrose. Dans les discussions sur cette question on entend souvent dire que l'hypertension et l'athérosclérose sont des maux de l'humanité moderne liés aux conditions de notre civilisation (en prenant ce terme non pas au sens de culture mais de mode de vie urbanisé, ultra-industriel). Or, est-ce que dans les temps passés il n'y avait pas de violents conflits nerveux et émotionnels, des affects « négatifs » aigus en abondance, peur, colère, émotions ressenties devant un danger mortel ? Il semblerait que l'homme primitif vivant au milieu des éléments d'une nature inhospitalière, des bêtes sauvages, ait eu plus de raisons qui justifient de tels excès que l'homme moderne dans les conditions de la sécurité et du confort. Pourtant, nous parlons d'expansion toujours plus grande de ces maladies à mesure que les conditions de notre vie se modernisent. Et de nos jours, nous voyons assez clairement que l'athérosclérose et la maladie hypertensive se rencontrent surtout dans les pays au mode de vie moderne et bien plus rarement dans ceux où la population vit encore dans des conditions primitives. Une question se pose, pourquoi ces formes primitives de la vie ne favorisent-elles pas la naissance d'affections vasculaires, quand nos conditions, rendues plus complexes par le progrès technique, le font ? Du point de vue de la théorie neurogène de l'étiologie de la maladie hypertensive et de l'athérosclérose soutenue dans ce livre, il faut répondre à cette question comme suit.

Premièrement, les réactions nerveuses (psycho-émotionnelles) de l'homme moderne dans les pays hautement développés se distinguent par une plus grande complexité que celles des habitants des pays en voie de développement. Lorsqu'il discutait le problème de l'origine des névroses, Pavlov ne manquait pas de souligner l'importance des excitants réflexes conditionnels complexes.

Deuxièmement, à mesure que l'homme « se sapientise », son activité nerveuse supérieure devient de plus en plus différenciée et, par conséquent, plus réceptive envers des excitations qui peuvent rester en deçà du seuil de la perception consciente pour un psychisme moins différencié.

Troisièmement, jadis les réactions aux excitations nerveuses étaient plus simples et plus libres : devant une menace ou une insulte, c'était la lutte ou la fuite ; en réponse à une nouvelle triste, on pleurait ; à un événement heureux, on riait et se mettait à danser, etc. L'homme moderne (« civilisé ») dissimule ordinairement les sentiments causés par telle ou telle excitation nerveuse, « inhi-

be » sa sphère mentale. C'est pourquoi Lang présentait l'hypertension essentielle comme la maladie des excitations réprimées, non réagies (nous nous sommes déjà arrêtés à cela et, en particulier, à l'importance des actes musculaires en tant que moyen de réagir).

Quatrièmement, à mesure que la société moderne se développe apparaissent probablement de nouvelles réactions psycho-émotionnelles qui n'existaient pas dans les organisations sociales antérieures, ainsi que de nouveaux facteurs agissant sur notre système nerveux (substances radioactives, bruit de la radio, nouveaux composés chimiques largement utilisés dans la vie quotidienne, etc.).

Pour la prophylaxie de l'athérosclérose, surtout quand ses manifestations sont déjà présentes, un régime de travail bien réglé est nécessaire. Nous ne devons pas contribuer à soustraire prématurément cette catégorie de malades à leur activité professionnelle ; ordinairement, les athéroscléreux réagissent mal à la perte d'une occupation qu'ils aiment. Ils doivent travailler tant que leur activité ne souffre pas de leur affection et que le travail ne fait pas empirer notablement leur état. Pourtant, il faut tenir compte qu'à ces malades ne convient pas : 1) le travail dans des conditions de surtension nerveuse particulière ; 2) le travail de nuit ; 3) le travail dans des entreprises où l'on manipule des poisons vasculaires (plomb, arsenic, nitrobenzène, nicotine) ; 4) le travail dans des conditions où par la force des choses ils absorbent des quantités excessives de graisses animales et d'une manière générale grossissent (cuisiniers par exemple).

Il est naturel que les athéroscléreux aient besoin d'un repos régulier dès la période préclinique et, à plus forte raison, au premier stade de la maladie. Du point de vue médical, il importe d'observer rigoureusement la pause du déjeuner (et pour les personnes atteintes d'affections vasculaires, d'améliorer son organisation afin de leur laisser plus de temps de repos).

On doit accorder beaucoup d'importance aux prophylactoriums, établissements de type sanatorium, dans lesquels un groupe défini d'ouvriers et d'employés d'une entreprise donnée présentant des signes précoces d'athérosclérose, de maladie hypertensive ou d'insuffisance coronarienne passent 1 ou 2 mois une fois ou deux par an sans abandonner pour autant leur travail. Ils y trouvent toutes les conditions d'un régime hygiénique, une alimentation et un traitement appropriés et sont libérés de la nécessité d'emprunter les transports. Les collaborateurs de l'Institut de Thérapeutique ont étudié l'expérience positive du travail dans ces prophylactoriums.

La question du repos à la maison est plus complexe. Sa solution doit être strictement individuelle. Il n'est certes pas recommandable de conseiller à tous de ne rien faire à la maison : en effet, notre activité ne se limite jamais à la sphère de la production ou du travail de bureau. Nombreux sont ceux qui éprouvent le besoin de s'adonner

à une occupation chez eux ; ils ne peuvent pas vivre sans leur hobby : selon eux, le temps est perdu s'il ne se passe pas à des occupations qui les intéressent et donc améliorent leur tonus psychique. Mais certains estiment que c'est une charge de plus qui les fatigue ; quelquefois cela devient une source d'irritation. Dans ce cas ce n'est pas de la détente.

L'audition de la musique accessible à tous et qui est, de ce fait, un besoin humain général représente une des formes les plus précieuses de loisirs chez soi. La détestable habitude de brancher la radio toute la journée doit être abandonnée. En effet, des personnes différentes aiment des musiques différentes et si une mélodie est un bon calmant pour l'un, une autre peut être un facteur de névrose et alors cette précieuse collaboratrice de l'hygiène de notre système nerveux devient source supplémentaire d'irritation nerveuse. Il est bon de ne pas brancher la radio trop longtemps dans les endroits publics. Par ailleurs le programme radiophonique doit être conçu de façon telle que l'auditeur puisse choisir selon son goût l'émission musicale qui lui convient.

On sous-estime encore (et on n'étudie pas assez) l'importance quant à l'hygiène mentale des arts plastiques, en particulier de la peinture. Or, la contemplation des œuvres d'art distrait des occupations habituelles, elle est nécessaire au repos psychique, au rétablissement du système nerveux fatigué et agit de façon bienfaisante sur certains.

Un chef-d'œuvre de peinture, de sculpture, d'art graphique agit sur notre âme et nous apporte la joie et la satisfaction. Ces impressions esthétiques revivifient notre psychisme et l'incitent à la création. Cette forme de l'art de plus économise du temps : la contemplation d'un tableau donne quelquefois plus en une minute que la lecture d'un long roman dont on ne sait si la fin nous satisfera ou affligera.

Il est plus difficile de se prononcer sur l'importance pour le régime hygiénique des malades vasculaires d'un art aussi répandu et populaire que le cinéma. Et puis aujourd'hui, de nombreuses familles ont fait l'acquisition d'un poste de télévision. Est-il bon de passer les heures de loisirs du soir assis devant le petit écran ?

Tout dépend de ce qu'on projette et de la façon dont on le perçoit. Certains films sont regardés avec plaisir et mettent de bonne humeur (ceux-ci sont utiles à la santé). D'autres exhibent une cruauté inutile, les aspects sombres et tragiques de la vie, ceux-là dépriment, mettent de mauvaise humeur et ne sont certainement pas bons pour les malades. Les névrosés se surexcitent facilement, tombent dans une humeur sombre, leur système nerveux inerte retient longtemps le fond tragique du film, leur sommeil en est perturbé, etc. Il en est de même pour les pièces, si bien que les malades ne doivent pas regarder ce qui est présenté tout à la file ou quotidiennement : il est nécessaire de choisir dans les programmes,

pour éviter ce qui est terrifiant ou sans intérêt. En outre, le cinéma ou la télévision ne sont pas moins sources de surtension des nerfs que les occupations professionnelles.

Le sommeil est sans conteste une forme essentielle du repos. Dans la lutte contre les troubles névrotiques, en particulier dans la prophylaxie et le traitement des affections vasculaires l'amélioration du sommeil est d'une importance prépondérante. Les malades atteints d'athérosclérose coronarienne (avec ou sans hypertension) se plaignent souvent d'un sommeil mauvais ou insuffisant. Ils ne doivent pas dormir moins de 8-9 heures par jour. Il est quelquefois utile de s'étendre après le déjeuner, mais les sujets qui ont tendance à l'obésité doivent s'en abstenir. Les personnes capables de dormir après le déjeuner ont un avantage sur celles qui ne le peuvent pas.

L'amélioration du sommeil est obtenue parfois par l'interruption de toute occupation quelques heures avant le sommeil nocturne et surtout par la promenade du soir ; les bains systématiques sont également bons parfois. La cure médicamenteuse de l'insomnie doit être réduite au minimum dans l'athérosclérose. Il s'agit en effet d'un mal de longue durée et progressif (bien que parfois de progression très lente), et l'usage de remèdes pharmaceutiques agissant sur le cerveau doit se borner à des cures limitées (phénobarbital et amobarbital sont pris à faibles doses).

L'usage du tabac et de l'alcool est également une question qui intéresse le régime hygiénique des malades.

On peut dire que le tabac favorise les angiospasmes et aggrave la tendance à l'ischémie d'organes tels que le myocarde, les membres inférieurs. C'est un des facteurs qui font empirer l'angine de poitrine et la claudication intermittente. Aussi y a-t-il toutes raisons d'interdire de fumer aux malades présentant des symptômes d'athérosclérose des artères coronaires, cérébrales et périphériques en particulier.

En ce qui concerne l'alcool, les raison suivantes sont pour l'interdire aux athéroscléreux. Premièrement, l'alcool perturbe l'activité nerveuse supérieure, son abus provoque de graves névroses ou psychoses. Deuxièmement, l'alcool a une action néfaste sur le foie et les troubles de fonctionnement de celui-ci agissent sur le métabolisme des lipides et des lipoprotéines. Troisièmement, l'alcoolisme conduit à la dégénérescence graisseuse du cœur et à son hypertrophie. Quatrièmement, l'alcoolisme suscite de graves altérations des parois vasculaires des principaux viscères, à commencer par des troubles de la perméabilité pour finir par des phénomènes dystrophiques et destructifs. Cinquièmement, une forte intoxication alcoolique augmente la coagulabilité sanguine.

A peine est-il besoin d'évoquer les autres stimulants auxquels recourt l'humanité moderne. Ainsi, thé et café forts sont pour les athéroscléreux ordinairement à proscrire en raison de l'excitation

du système nerveux et de la constriction des vaisseaux qui en résulte. A notre avis, seuls les sujets dont le système nerveux est surexcité doivent de préférence s'en abstenir, ceux qui y sont habitués en éprouvent au contraire un effet sédatif et tonifiant ; il est difficile de concevoir quelle influence ces boissons exercent sur l'athérosclérose.

Pour fixer le régime hygiénique à suivre par les athéroscléreux, une estimation individuelle de la forme et du stade de la maladie sera nécessaire. Ainsi, l'entraînement physique convient aux malades au début de l'affection (période préclinique et premier stade) et exige, aux stades avancés, beaucoup de prudence et même le renoncement complet. S'il est difficile de démontrer tout le danger du tabac à des personnes bien portantes, les malades cessent volontiers de fumer dès qu'apparaissent les douleurs angineuses. L'athérosclérose est une maladie qui s'attaque à l'homme dans la force de l'âge et en pleine activité ; bien que son installation s'étende sur une longue période, elle n'en annonce pas moins l'approche du déclin, or les malades ont du mal à modifier leur façon de vivre, à apporter des changements dans les rapports établis, leurs occupations habituelles, etc. Un doute peut toujours subsister chez eux, faut-il se limiter ou au contraire n'est-il pas mieux de jouir pleinement de la vie, quand l'athérosclérose recèle tant de dangers inattendus, difficiles à prévoir. Cependant, bon nombre d'athéroscléreux se soignent volontiers, prennent tous les remèdes nouveaux contre leur mal et courent même chercher conseils près des homéopathes. Il faut s'armer d'une grande patience pour soigner ces sujets, soutenir leur optimisme, mais ne jamais les tromper. L'homme moderne, conscient, doit connaître la vérité sur sa santé, car il n'est pas seulement l'objet de nos soins, mais aussi le participant actif du traitement.

Régime diététique

Le point de vue selon lequel l'athérosclérose est la conséquence directe de la consommation immodérée de graisse animale (et de cholestérol) est historiquement mal fondé : nous n'avons aucune preuve que les hommes aient consommé moins de graisses autrefois. Ce serait plutôt le contraire : dans les conditions primitives de la vie, quand les vivres étaient obtenus par la chasse et l'élevage, les graisses représentaient probablement un fort pourcentage des calories absorbées. Plus tard, à l'époque de Rabelais et de Shakespeare, comme leurs œuvres l'indiquent, les gens ne mangeaient pas moins que maintenant. Probablement que toute la différence consistait dans le fait qu'autrefois les hommes prenaient davantage d'exercice, alors que de nos jours beaucoup sont cloués à leur chaise. Pourtant, autrefois aussi les gens avaient tendance à l'embonpoint tout autant et, peut-être, même plus que maintenant : rappelons-nous les portraits de Rubens, Van Dyck, Hol-

bein ; même les gens du peuple dans les portraits des Hollandais des XVIe-XVIIe siècles (Brouwer, Téniers, Ostade) étaient corpulents et les tables pliaient sous la bonne chère grasse. Et de plus, du point de vue des faits, des raisonnements comme l'« athérosclérose est la conséquence directe de la consommation de graisse animale » doivent être rejetés comme trop simplistes.

La seule chose que l'on puisse admettre, c'est que le facteur alimentaire a une certaine importance pour l'épidémiologie de l'athérosclérose (dans une moins grande mesure pour celle de la maladie hypertensive). Est-ce qu'une prophylaxie de ces maladies par l'alimentation est possible ? Pour atteindre ce but, il faudrait changer toute l'économie des pays dans lesquels se rencontrent ces maladies. En fait, nous avons vu qu'elles commencent dans le jeune âge et, par conséquent, le régime alimentaire prophylactique doit être entrepris au moins dès cette période. Sans parler du fait que nous ne savons pas si ce régime n'entravera pas le développement de la génération montante, je doute fort qu'il puisse avoir de l'importance pour la prévention de l'athérosclérose à cet âge : la jeunesse est perpétuellement en mouvement, elle déborde de joie de vivre et est ordinairement insensible aux épreuves nerveuses, etc. En outre, la lipoïdose artérielle ne frappe qu'un petit nombre de jeunes, nous ne savons pas en diagnostiquer le début et il serait absurde de priver tout le monde du plaisir de manger de bonnes choses à base de graisse animale. Même à un âge plus avancé, il est douteux du point de vue biologique qu'il faille exclure le cholestérol de l'alimentation, car ce lipide fait partie intégrante de toute cellule ; le cerveau en est surtout riche et on ne sait ce qui est le pire : le danger de formation plus rapide d'un certain nombre de plaques athéroscléreuses dans les artères si on n'observe pas de régime, ou celui de trouble de la trophicité du cerveau et d'affaiblissement de son fonctionnement si on suit un régime sans cholestérol. Il est évident que le régime dégraissé n'est indiqué que dans certains cas :

1) dans la prédisposition familiale héréditaire à l'athérosclérose (surtout coronarienne) et à la maladie hypertensive ;

2) lors de tendance à l'embonpoint, et cela va sans dire d'obésité, goutte et diabète sucré ;

3) en cas d'une cholestérolémie accrue, si elle a été constatée par des investigations répétées dans des laboratoires hautement qualifiés ;

4) dès les premières manifestations d'un état morbide : tendance aux réactions vaso-pressives, crises de douleurs précordiales, etc.

Si on a affaire seulement au premier ou au second critère, le régime sans cholestérol n'est pas rigoureusement obligatoire, mais recommandé à partir de 40 ans. Le troisième et le quatrième critère rendent ce régime obligatoire, surtout s'ils s'associent aux premier et deuxième ou à l'un d'entre eux.

Notons qu'un rigorisme excessif des prescriptions diététiques est plus nuisible qu'utile. L'observation scrupuleuse de restriction sévère n'est admissible et rationnelle que lors d'affections du tube digestif ; dans l'athérosclérose, elle ne fait que renforcer la névrose, entretenir la susceptibilité, une crainte constante et transforme des bien portants en malades (du moins subjectivement !). De plus les restrictions diététiques doivent être envisagées pour de longues années et, par conséquent, être minimales et non maximales.

Les indications générales relatives au régime alimentaire des athéroscléreux et des hypertendus peuvent être formulées comme suit :

a) il faut, surtout aux personnes sédentaires, s'efforcer de limiter la caloricité générale des aliments ;

b) ne pas se nourrir plus de trois fois par jour, ni manger avant de se coucher et surveiller le poids corporel ;

c) réduire la graisse animale et le cholestérol alimentaires sans toutefois les exclure entièrement, car ils sont indispensables à l'organisme pour de nombreuses raisons ;

d) remplacer la moitié des graisses par des huiles végétales, celles riches en acides gras non saturés surtout ;

e) prévoir dans la ration alimentaire une quantité suffisante de produits riches en vitamines (acide ascorbique, acide nicotinique, vitamines B_6 et B_{12}) ;

f) ne pas exclure la viande maigre de l'alimentation, car elle contient des protéines complètes et des facteurs lipotropes ;

g) limiter l'usage du sel de cuisine (pour les personnes ayant tendance aux réactions hypertensives), mais modérément, sans que l'appétit, ni l'état général en soient troublés ; de même pour l'absorption de liquides ;

h) tenir largement compte lors du choix des « régimes » des goûts individuels et ne pas transformer la prophylaxie en châtiment.

Dans l'établissement du régime alimentaire des athéroscléreux, avoir à l'esprit l'importance des différents lipides alimentaires pouvant influencer le processus athéroscléreux : cholestérol, phospholipides (lécithine), graisses et surtout acides gras non saturés et stérols végétaux (sitostérol).

Certains pour la prophylaxie et la thérapeutique de l'athérosclérose préconisent un régime où le cholestérol est complètement supprimé en certaines périodes. Ainsi, Ilinski (1956) recommande de faire des zigzags dans le régime sans cholestérol tout en diminuant sa caloricité générale. Etant donné l'aptitude de l'organisme à former du cholestérol endogène, une telle recommandation paraît inutile. On peut admettre que la quantité de produits alimentaires riches en cholestérol (jaunes d'œuf, foie, viande grasse, etc.) doit être considérablement restreinte dans les formes progressives accompagnées d'hypercholestérolémie minimale.

La lécithine sera donnée en quantité suffisante aux athéroscléreux. Ce sont les substances riches en cholestérol qui en renferment.

Par exemple, un jaune d'œuf contient en moyenne 0,25 g de cholestérol et 0,15 g de lécithine. Si on part de l'idée que les phospholipides contribuent à maintenir le cholestérol en solution et s'opposent à sa précipitation dans les tissus, la prise d'une petite quantité d'œufs avec les aliments ne doit pas être jugée nuisible aux athéroscléreux. La cervelle de bœuf, autre produit renfermant en grande quantité du cholestérol, est riche en lécithine ; parmi les produits végétaux le soya (pauvre en cholestérol) contient beaucoup de lécithine.

A quel point peut-on agir sur le taux des lipides sanguins en introduisant dans l'alimentation une quantité particulièrement élevée de lécithine ? Steiner et Domanski (1944) ont donné à 8 athéroscléreux pendant 6 à 10 semaines de la lécithine de soya (à la dose de 25 g par jour, soit 5 g de lécithine pure) et ont observé une baisse du taux du cholestérol ; après traitement la cholestérolémie revenait rapidement à son indice initial.

A l'Institut de Thérapeutique, Kléopina (1956) a administré à 49 athéroscléreux de la cérébrolécithine préparée à partir de la cervelle de bœuf. Elle était prescrite par voie buccale sous forme de comprimés dragéifiés à 0,05 g de lécithine, à la dose de 1 ou 2 g par 24 heures, ce qui correspond approximativement à la teneur en lécithine de 3 jaunes d'œuf. La cure durait de 15-20 à 30 jours et plus, dans certains cas, on la répétait 3 à 5 fois. Les malades ne recevaient pas d'autres médicaments agissant sur la composition des lipides sanguins et suivaient leur régime habituel avec limitation modérée des graisses. Leur état général était satisfaisant, bien que beaucoup souffraient d'angine de poitrine. Sous l'influence de la cérébrolécithine, le taux du cholestérol sanguin diminuait dans 31 cas seulement et en général de façon insignifiante. Pour les autres, la cholestérolémie ne variait pas ou augmentait même. Fait intéressant, quand son niveau initial était plus élevé, la cholestérolémie diminuait plus souvent et plus fortement que lorsqu'il était plus bas (dans ce cas, elle augmentait même parfois). L'estérification du cholestérol variait moins régulièrement, bien que dans le même sens que le taux total du cholestérol. Dans les $^{3}/_{4}$ des cas, le taux des phospholipides (lécithine) sériques augmentait sous l'effet de la prise de cérébrolécithine. Certains cas restèrent inexpliqués : ce sont ceux où la cérébrolécithine non seulement n'augmentait pas la teneur du sang en phospholipides, mais faisait même diminuer leur concentration en provoquant simultanément une hypercholestérolémie. Ces réactions perturbées témoignent, c'est probable, de la grande complexité des troubles métaboliques qui accompagnent l'athérosclérose ; elles exigent que nous renoncions aux calculs « arithmétiques » simplistes. En effet, l'important n'est pas l'influence de tel ou tel facteur sur le taux sanguin d'une substance donnée, mais la façon dont il agit sur le processus pathologique fondamental. L'athérosclérose n'est pas la « maladie de l'hypercho-

lestérolémie », la lipoïdose artérielle peut avoir lieu avec un taux normal du cholestérol et des autres lipides. La seule lutte « contre le cholestérol en faveur des phosphatides » sous forme de régime alimentaire et de prescriptions médicamenteuses ne suffit pas à la prophylaxie et au traitement de l'athérosclérose et doit occuper une place certes importante, mais à part.

Ordinairement, nos malades supportaient bien le traitement à la lécithine. On constatait de la meilleure humeur, plus de vivacité, une plus grande capacité de travail ; chez ceux qui souffraient avant le traitement de céphalées, de lourdeur dans la tête, ces sensations disparaissaient. Les algies névrotiques précordiales passaient également. Sur 21 malades souffrant de crises angineuses avant le traitement, chez 8 ces accès disparurent au cours du traitement, chez 7, leur fréquence diminua nettement, chez 6, le caractère des douleurs ne se modifia pas.

Les graisses alimentaires jouent un grand rôle dans l'athérosclérose, comme nous l'avons vu au chapitre *Epidémiologie*.

Les investigations effectuées ont fait progresser l'étude du rôle joué par la composition qualitative des graisses animales pour la normalisation du métabolisme du cholestérol et, par conséquent, la prophylaxie de l'athérosclérose.

Ahrens et Blankenhorn (1954) ont montré que les huiles végétales non seulement ne faisaient pas augmenter la cholestérolémie, mais l'abaissaient plutôt. On a constaté qu'elles réduisent dans une certaine mesure la cholestérolémie au prorata de leur teneur en acides gras non saturés.

Kinsell, Friskey et Michaels (1956) ont établi que, lors du passage à un régime très riche en huiles végétales (au lieu de graisses animales), la teneur du plasma en cholestérol diminuait notablement, aussi bien chez les sujets sains que chez les athéroscléreux. L'huile de maïs est de toutes celle qui abaisse le plus efficacement le taux du cholestérol sanguin (Ahrens, 1955).

Les acides gras non saturés (linoléique, linolénique et arachidonique) possèdent une grande activité biologique. Ils ne se synthétisent pas dans l'organisme animal et lui sont incorporés exclusivement avec les aliments, les huiles végétales. La particularité essentielle de ces acides réside en ce que, avec leur aide, le cholestérol se transforme en forme soluble labile. Plus des 60 % du cholestérol du plasma sont des esters de cholestérol et d'acide linoléique.

Les acides gras non saturés agissent sur le métabolisme de la choline : leur apport insuffisant à l'organisme entraîne une baisse prononcée des propriétés lipotropes de la choline et la diminution de sa synthèse ainsi que la diminution de l'élasticité des parois vasculaires et le trouble de leur perméabilité. Les acides gras non saturés favorisent l'activité biologique de vitamines telles que l'acide ascorbique et la thiamine ; il existe un lien étroit entre leur action et celle de la vitamine B_6 (pyridoxine).

Les acides gras non saturés se trouvent dans les aliments en quantités variées. L'acide linoléique existe dans l'huile de noix (73 %), de tournesol (44-75 %), de soya (52 %), dans les cacahuètes (47-72 %), la graine de lin (15-43 %), l'huile de poisson (40 %), la graisse de poule (21 %), le beurre et l'huile de colza (3-4 %) ; l'acide linolénique se trouve dans l'huile de lin et, en petite quantité, dans l'huile de soya et de colza, dans les noix. Les jaunes d'œuf et la cervelle, le foie qui contiennent beaucoup de lécithine n'en renferment presque pas. L'acide arachidonique est obtenu à partir de l'acide linolénique en présence de vitamine B_6 en tant qu'enzyme (Witten et Holman, 1952).

Malmros (1956) a mis en pratique un régime particulier, dans lequel certains produits alimentaires (lait, fromage) étaient préparés à partir d'huiles végétales (de maïs, de carthame, de coco hydrogéné) ; pour le reste, la nourriture se composait de pain, céréales, pommes de terre, riz, légumes, fruits, sucre. Un régime à base d'huile de maïs provoquait dès la première semaine chez les malades atteints d'infarctus du myocarde la baisse de l'hypercholestérolémie jusqu'au niveau normal. Keys, Andersen et Grande (1957) expérimentèrent des régimes alimentaires contenant des graisses variées. Avec un régime au beurre, le taux du cholestérol était de 52 mg % plus élevé qu'avec un régime à l'huile de maïs, de 35,2 mg % plus élevé qu'avec un régime à l'huile de tournesol et de 39,8 mg % plus élevé qu'avec l'huile de sardine. En changeant de graisse alimentaire, le taux du cholestérol se modifiait : il augmentait quand on substituait de l'huile de sardine à l'huile de maïs et diminuait dans le cas contraire. Le taux du cholestérol dans les β-lipoprotéines ne variait pas.

Bronte-Stewart et d'autres (1956) arrivent à la conclusion qu'une graisse végétale non saturée fait baisser le cholestérol sanguin, alors qu'une graisse végétale partiellement hydrogénée le fait augmenter souvent et qu'une graisse animale saturée l'accroît généralement. Il est possible que ce ne soit pas le degré de saturation qui joue un rôle mais la participation de facteurs encore inconnus élevant (graisses animales) et diminuant (huiles végétales) la cholestérolémie. Selon Sinclair (1956), l'estérification du cholestérol a une certaine importance. Cette estérification se produit grâce aux acides gras non saturés et est perturbée quand ces derniers sont en défaut. Beweridge et Connell (1954) ont fait des observations instructives sur des étudiants en médecine bien portants qui recevaient différentes espèces de graisses. Chez ceux à qui l'on avait prescrit de l'huile végétale, le taux du cholestérol sanguin diminuait ; il était accru pour le groupe recevant de la graisse de bœuf ou de poule et du beurre.

Loukomski (1958) publie des observations faites à la clinique qu'il dirige : la prescription aux athéroscléreux pendant plusieurs semaines de linétol (constitué d'acides gras non saturés) entraîne

une baisse appréciable du cholestérol, ainsi que la diminution de la concentration des β-lipoprotéines du sang, dans une plus grande mesure que la prescription de substances lipotropes (choline et méthionine) ou de vitamines (pyridoxine et B_{12}).

Aliéva (1960) a administré à des athéroscléreux un régime dans lequel les $^2/_3$ de la ration de graisses étaient composés par de l'huile de tournesol et a observé une diminution de l'hypercholestérolémie et de la fraction des β-lipoprotéines. Volynski (1961) a obtenu un effet nettement hypocholestérolémiant en prescrivant de l'huile de maïs ; cette expérience eut pour résultat une atténuation des altérations athéroscléreuses.

La question du rôle du sitostérol doit retenir notre attention. Cette substance est contenue dans les huiles végétales (ainsi le β-sitostérol se trouve dans l'huile de cotonnier). On dispose de données permettant d'affirmer que le sitostérol entrave l'absorption intestinale du cholestérol, car il forme avec celui-ci des composés cristallisés. On suppose, en outre, que les sitostérols s'opposent à l'estérification du cholestérol alimentaire et empêchent ainsi son absorption.

Dans la reproduction de l'athérosclérose expérimentale chez des poulets par nourrissement au cholestérol, on a établi qu'en ajoutant du sitostérol à la pâtée, on provoque une baisse de l'hypercholestérolémie alimentaire et la diminution des dépôts lipidiques dans l'aorte. En ce qui concerne les données cliniques, citons les observations de Pollak (1953) ainsi que celles de Best, Duncan (1954). Avec leur nourriture on donnait aux malades du sitostérol à la dose de 5-6 g pendant en moyenne 22 semaines. Sous cette influence le taux du cholestérol sanguin diminuait de 6 à 20 %. La teneur en phospholipides variait de façon négligeable. Les auteurs expliquent l'effet obtenu par une plus mauvaise absorption intestinale du cholestérol (exogène, alimentaire, mais aussi endogène, rejeté dans l'intestin avec la bile et réabsorbé dans les conditions physiologiques).

Barber et Grant (1955) par action du β-sitostérol dans 26 cas ont obtenu un effet moins nettement hypocholestérolémiant, et c'est seulement en prescrivant de très fortes doses (jusqu'à 18 g de sitostérol par 24 heures) qu'ils ont provoqué une diminution rapide et notable du cholestérol sanguin.

Mechtcherskaïa, Borodina, Koroleva, Litvak et Ostrovskaïa (1960) ont étudié l'action du β-sitostérol sur l'évolution de la cholestérolémie alimentaire chez les lapins et confirmé l'action hypocholestérolémiante de cette substance. Ces mêmes auteurs ont montré que les laminaires du Pacifique riches en β-sitostérol agissaient de la même façon.

Weissmann et Gueorguievskaïa (1961, 1963) ont administré du β-sitostérol de production soviétique à des malades atteints d'athérosclérose coronarienne et ont constaté une diminution de la chole-

stérolémie et de la fraction des β-lipoprotéines (le produit était prescrit à raison de 9 g par jour pendant 15 jours à 3 mois).

Pratiquement, Menchikov (1956) a proposé pour les athéroscléreux un régime fort judicieux : restriction des graisses animales en partie remplacées par des huiles végétales, produits riches en vitamines C, P et en substances lipotropes comme le fromage blanc et autres fromages. Depuis longtemps, nous prescrivons régulièrement des laitages (maigres) et des produits végétaux aux athéroscléreux, du fromage blanc surtout qui doit être un élément constitutif obligatoire de la ration alimentaire des personnes âgées pendant de longues années. Au contraire, les laitages gras (beurre, crème) doivent être restreints. Les viandes maigres ne sont pas à interdire (les protéines sont riches en substances lipotropes). Les hydrates de carbone sont dans l'organisme à l'origine de la formation des stéroïdes (en particulier du cholestérol), mais nous n'avons nulle raison de croire que leur excès dans l'alimentation fasse augmenter la cholestérolémie. L'expérience médicale des générations antérieures prouverait plutôt que les végétariens souffrent moins souvent d'athérosclérose.

D'une façon générale, une alimentation simple, élémentaire : pain, céréales, légumes, crudités, produits lactés, fromage blanc, un peu de viande et d'huile, est ce qui convient le mieux dans la lutte contre l'athérosclérose. Un tel menu correspond aussi aux nouvelles données scientifiques et, en fait, reflète l'action positive des facteurs suivants spécialement étudiés au cours des dernières années : a) réduction au minimum des graisses animales ; b) consommation d'huile renfermant des acides gras non saturés ; c) absorption de vitamines C, B_{12} et en partie B_6 contenues dans les végétaux ; d) incorporation à la nourriture de substances lipotropes sous forme de laitages ; e) diminution de l'apport de cholestérol à l'organisme, puisque les huiles végétales en sont très pauvres, que les hydrates de carbone n'en contiennent presque pas et que certains phytostérols limitent son absorption dans l'intestin.

Enfin, un régime lacto-végétarien permet d'éviter la suralimentation, de diminuer la caloricité des aliments. On peut dire en toute certitude que la modération dans les repas constitue la condition *sine qua non* de la lutte contre l'athérosclérose.

Toutefois, il ne faut pas trop limiter les protéines dans le régime des athéroscléreux. Les expériences de Razenkov et coll. ont bien montré l'action de la nourriture sur la fonction des segments supérieurs du cerveau. La restriction des protéines affaiblit les réflexes et diminue l'intensité de l'inhibition, alors que leur augmentation renforce l'activité réflexe conditionnée et approfondit l'inhibition différenciatrice (Makarytchev).

Une quantité suffisante de protéines alimentaires est à beaucoup de personnes nécessaire en raison de leur travail et de leurs besoins individuels habituels. Les protéines alimentaires stimulent

l'activité nerveuse supérieure et il n'y a, certes, nulle raison dans les conditions de la vie moderne de priver l'homme de ces stimulants dans l'espoir qu'un régime végétarien retardera éventuellement l'apparition d'affections vasculaires. En effet, logiquement, la suppression des stimulants alimentaires naturels et habituels peut retentir fâcheusement sur l'activité du cortex cérébral en atténuant la vivacité et la mobilité de ses fonctions et perturber ainsi l'adaptation de l'homme aux conditions complexes de la civilisation moderne.

Le rôle des sels minéraux dans le régime des athéroscléreux est ces dernières années controversé. Ainsi, on a avancé l'idée que certaines enzymes se fixant au cuivre jouaient un rôle dans les échanges des acides gras et que l'hydrolazane se combinant aux métaux faisait baisser le taux du cholestérol sanguin (Schroeder, 1957). On avait constaté auparavant déjà que le vanadium agit activement sur l'oxydation des phospholipides dans certains tissus (Bernheim, 1939). On a étudié également l'action du magnésium, du manganèse, du strontium, du cadmium. Il est encore actuellement difficile de dire à quel point on doit tenir compte dans la ration alimentaire des ions de ces métaux agissant sur les processus fermentatifs dans le métabolisme des lipides (par incorporation à la ration de certains produits d'origine animale ou végétale contenant ces éléments).

Dans les formes plus graves de l'athérosclérose : troubles coronariens, cardiosclérose accompagnée d'insuffisance cardiaque, il est utile de prescrire un régime déchloruré plus sévère, type régime de Kempner (d'autant plus que ce régime provoque une nette diminution du cholestérol sanguin). En cas d'œdèmes dus à la cardiosclérose athéroscléreuse, on recommandera un régime à base de fruits et de légumes, désodé et riche en potassium. Lors de troubles rénaux, on préconisera un régime déchloruré et pauvre en produits azotés.

Vitaminothérapie. Substances lipotropes

Le développement de l'athérosclérose n'est bien sûr pas en rapport avec une carence en vitamines, aussi la vitaminothérapie a-t-elle pour justification une action non spécifique de celles-ci sur le métabolisme déréglé. Les dosages de leur teneur dans le sang et de leur élimination par l'urine n'ont pas décelé, dans l'athérosclérose, des écarts marqués par rapport à la norme.

Il a été établi que certaines vitamines inhibent le développement de l'athérosclérose expérimentale et ont une action favorable sur le mal, que d'autres accélèrent l'évolution de l'athérosclérose expérimentale, tandis que d'autres encore n'exercent aucune influence sur ce processus ou agissent seulement sur les troubles vasculaires ou nerveux qui accompagnent l'athérosclérose d'une localisation déterminée.

Miasnikova (1947) a relevé que l'administration de doses relativement élevées d'*acide ascorbique* ou *vitamine* C par voie intraveineuse à des malades fait notablement baisser leur taux du cholestérol sanguin s'il est élevé, et n'entraîne pas cette baisse, mais plutôt un effet contraire s'il est faible. Ces observations furent expérimentalement confirmées. Miasnikova (1952) a établi que l'acide ascorbique inhibe le développement de l'athérosclérose expérimentale et atténue l'hypercholestérolémie alimentaire. Probablement est-ce justement cet effet de l'acide ascorbique qui est à la base de son action inhibante sur la lipoïdose.

Les résultats obtenus expérimentalement ont permis à nos collaborateurs de prescrire par la suite l'acide ascorbique aux athéroscléreux. L'injection intraveineuse de 0,5 g d'acide ascorbique provoque dès les deux premières heures une diminution nette de la concentration du cholestérol sanguin. Cette baisse a été observée lors d'injections répétées sur une durée de 2-3 semaines.

Fédorova (1960) a observé des athéroscléreux auxquels on avait fait des cures mensuelles répétées d'injections d'acide ascorbique à fortes doses pendant un an et demi à deux ans. Ordinairement, les malades supportaient bien le traitement et leur état général s'améliorait. Les angineux signalaient que les accès douloureux étaient devenus rares. Les patients devenaient plus gais, leur capacité fonctionnelle augmentait. Chez la plupart, à la fin d'un mois de traitement le taux du cholestérol sanguin avait nettement diminué, chez une partie des malades, il n'avait pas varié, et dans certains cas, il avait augmenté de façon négligeable. Actuellement, l'acide ascorbique est largement utilisé à des fins thérapeutiques et de prévention de l'athérosclérose. Il est ordinairement injecté par voie intraveineuse à raison de 0,5 g par jour. Il est possible que l'habitude de prescrire la vitamine C exclusivement par voie parentérale ne soit pas toujours justifiée et qu'on puisse y substituer l'administration par voie buccale plus simple. Cependant ces vieillards ont souvent de l'hypochlorhydrie, ce qui peut entraîner une mauvaise assimilation de l'acide ascorbique pris *per os*. De faibles doses d'acide ascorbique, prises notamment par voie orale, ne font pas varier le taux des lipides sanguins. Pourtant, il est possible qu'elles exercent à la longue une légère influence sur le métabolisme.

Selon les données de Lobova (1959), l'acide ascorbique fait baisser la concentration des β-lipoprotéines sériques renfermant du cholestérol.

Des conclusions diverses ont été publiées relativement au traitement des athéroscléreux par l'acide ascorbique. Ainsi, Sédov (1956), Grabenko (1958), Dovguiallo et coll. (1962) et beaucoup d'autres confirment son efficacité. Par contre, Krivoroutchenko (1963) attribue la diminution de la cholestérolémie au régime suivi pendant la cure d'acide ascorbique. Keys n'a pas confirmé l'ef-

fet hypocholestérolémiant de la vitamine C sur des sujets sains ; toutefois, d'après nos données on peut objecter que cet effet était observé seulement en présence d'hypercholestérolémie. On n'arrive pas à l'obtenir dans certains états pathologiques s'accompagnant d'une très forte hypercholestérolémie (dans la xanthomatose ou la néphrose par exemple).

Une collaboratrice d'Anitchkov, Volkova (1961), a rapporté des données qui, semblerait-il, ne confirment pas l'effet de l'acide ascorbique constaté par nous dans l'expérience. Il est vrai qu'elle utilisait une autre méthode (celle du dosage pondéral du cholestérol dans un segment déterminé de la paroi aortique) et qu'elle éliminait arbitrairement les observations dans lesquelles la prise de cholestérol avec les aliments ne provoquait pas de lipoïdose chez les animaux ; en outre, elle administrait l'acide ascorbique à la suite d'une longue période de nourrissement au cholestérol, c'est-à-dire d'une autre façon qu'à l'Institut de Thérapeutique. Ceci nous a conduit à entreprendre de nouvelles recherches (Kassatkina, Lobova et Soukassova, 1964) qui confirmèrent les résultats obtenus expérimentalement par Miasnikova en 1952 (fig. 75 et 76). Les

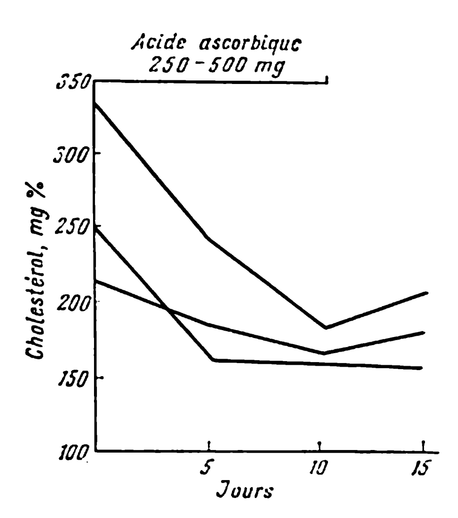


Fig. 75. Influence de l'acide ascorbique sur la cholestérolémie

données de Zaïtsev et L. Miasnikov (1962) sont particulièrement probantes : ces auteurs ont administré à un groupe témoin de lapins du cholestérol marqué au carbone et ont évalué sa teneur dans l'aorte, le foie et d'autres organes ; le groupe d'expérience recevait, outre le cholestérol, de l'acide ascorbique. Il s'est avéré que celui-ci faisait nettement diminuer le dépôt de cholestérol marqué dans la paroi aortique et augmentait sa concentration dans le tissu hépatique (fig. 77). Ainsi, le fait que l'acide ascorbique s'oppose à l'imprégnation de la paroi vasculaire par le cholestérol ne fait

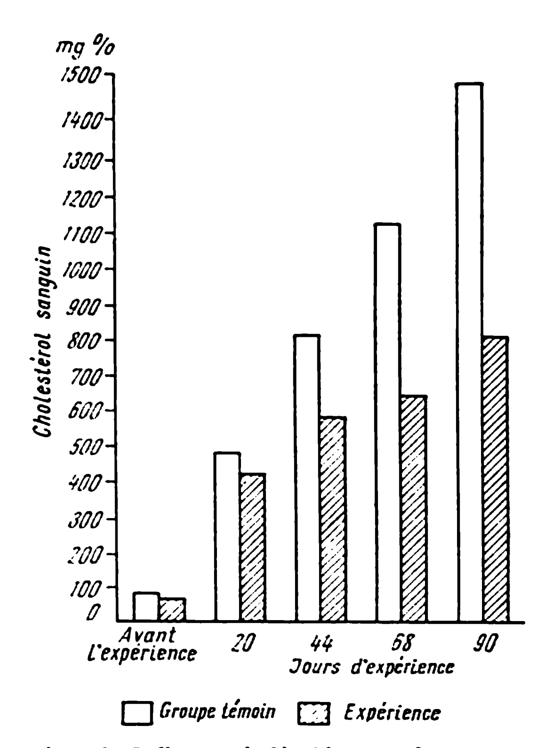


Fig. 76. Influence de l'acide ascorbique sur la cholestérolémie de lapins atteints d'athérosclérose expérimentale (données moyennes)

aucun doute. En 1963, au VI[e] Congrès International de l'Alimentation, McConnell et Sokoloff (Etats-Unis) ont présenté un rapport à ce sujet. Dans leurs expériences les lapins recevaient quotidiennement 200 mg de cholestérol pendant 30 jours et leur cholestérolémie augmenta en moyenne de 81 à 332,2 mg/ml. Chez les animaux recevant en plus de la vitamine C, on observait une diminution moins importante du cholestérol (jusqu'à 172 mg seulement). Chez 30 athéroscléreux dont la cholestérolémie était élevée, l'administration d'acide ascorbique à raison de 0,5 g trois fois par jour pendant 30 jours entraîna une baisse du cholestérol (de 30 % en moyenne). Une question se pose, de quelle façon l'acide ascorbique agit-il sur la cholestérolémie? Nul doute qu'un rôle soit joué ici par l'élimination accrue du cholestérol sanguin par la bile dans l'intestin.

La sécrétion du cholestérol par le foie augmente sous l'influence de l'acide ascorbique, comme l'ont montré les recherches de Volynski (1947). Selon les données de Burgmann (1954), l'acide ascorbique stimule la fonction du foie et la régénération du tissu hépati-

que, ce qui trouve son reflet dans la méthode courante de traitement des hépatites épithéliales (parenchymateuses).

Notre attention doit être retenue non seulement par le mécanisme hépatique de l'action de l'acide ascorbique mais aussi par son mécanisme thyréogène. Comme l'ont montré les recherches de Weinbaum (1958), sous l'influence de l'administration d'acide ascorbique pendant dix jours à raison de 0,3-0,6 g quotidiennement, la fonction du corps thyroïde est, à en juger par le degré d'absorption

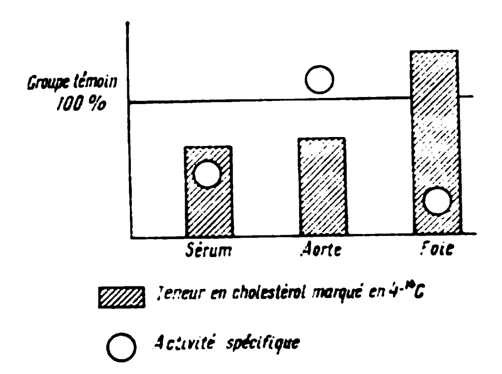


Fig. 77. Teneur du sang en cholestérol marqué en $4\text{-}^{14}C$ des lapins ayant reçu du cholestérol et de l'acide ascorbique (groupe témoin, lapins nourris au cholestérol)

de l'iode radioactif, stimulée autant chez les bien portants que chez les athéroscléreux.

Notons également l'action athérogène de la carence en vitamine C chez les animaux. Willis (Canada, 1953) a observé le développement de l'athérosclérose chez des cobayes carencés en vitamine C. L'auteur explique ce résultat par le fait que la vitamine C ralentit dans le foie la synthèse du cholestérol à partir de l'acétate. Un déficit d'acide ascorbique rend 2-$2^1/_2$ fois plus rapide la synthèse du cholestérol (King, Burch, 1953).

Mais à quel point l'administration à fortes doses d'acide ascorbique est-elle anodine et dépourvue d'effets secondaires ? Bien que l'organisme soit apte à se débarrasser d'un excès de vitamines absorbées, la vitaminothérapie n'est nullement privée d'effets secondaires, provisoires tout au moins. Ordinairement, ni les athéroscléreux ni les médecins ne signalent cet effet de l'acide ascorbique. Il existe une idée assez répandue, c'est que cette vitamine élève la prothrombinémie et accélère ainsi la coagulation du sang. Si elle exerce vraiment une telle action, on peut craindre que son administration prolongée et, de plus, à des doses relativement fortes crée

chez les athéroscléreux un terrain favorable aux complications thrombotiques. Toutefois, Boukovskaïa (1957) est arrivée à la conclusion que dans le traitement des athéroscléreux une dose quotidienne de 200 mg d'acide ascorbique (par voie intraveineuse) ne s'accompagne pas d'une formation accrue de thrombus et est pour cette raison parfaitement admissible ; l'auteur recommande de s'abstenir de le prescrire aux malades présentant des phénomènes thrombotiques récents (thrombose coronarienne, thrombophlébites). Ignatiev (1957) fit prendre de l'acide ascorbique à raison de 0,3-0,6 g par jour pendant 21-26 jours à des athéroscléreux coronariens et cérébraux et n'observa pas non plus d'augmentation de la prothrombine.

Van Tchi (1958), agrégatif du Ier Institut de Médecine de Moscou, a constaté lors de surcharges sporadiques et de cycle prolongé d'injections d'acide ascorbique des oscillations insignifiantes du taux de la prothrombinémie, plus souvent dans le sens d'une diminution, moins souvent dans celui d'une faible augmentation. Ajoutons un fait essentiel, c'est qu'en administrant largement la vitamine C (en injections intraveineuses) au cours de maladies diverses (affections du foie, athérosclérose et insuffisance cardiaque), nous n'avons jamais observé en clinique de thrombose des artères ou des veines.

L'association de l'acide ascorbique à la *vitamine* P ou *citrine* (extraite du citron par Szent-Györgyi et obtenue de plus à partir du thé en Union Soviétique) présente aussi de l'intérêt. La vitamine P, on le sait, agit sur les parois vasculaires, les rend moins perméables aux liquides et aux particules en suspension. On pourrait penser que, sous son influence, le passage par l'intima du cholestérol et des β-lipoprotéines dans les couches plus profondes est entravé. Toutefois, comme l'ont montré les expériences de nos collaborateurs Pankratova et Smolenski, dans les conditions de la reproduction expérimentale de l'athérosclérose, la vitamine P seule est incapable de prévenir le développement de la lipoïdose de l'aorte chez les lapins. Des résultats tout autres ont été obtenus en combinant l'administration de vitamine P et d'acide ascorbique : la première s'est avérée être un facteur stimulant fortement l'action inhibitrice du second sur le processus athéroscléreux.

Vitamines du groupe B

Dans ce groupe de vitamines, c'est l'*acide nicotinique* qui retient particulièrement l'attention. Les travaux d'Altschul et coll. (1950), de Parsons et Flink (1957), d'Andrus (1958) et de nombreux autres ont montré que l'acide nicotinique exerce une action favorable dans l'athérosclérose. De Soldati, Stritzler, Balassanion (1958), qui l'ont prescrit à des athéroscléreux (surtout coronariens) à de fortes doses (à raison de 2 g par jour *per os*) pendant plusieurs semaines, ont observé régulièrement une baisse marquée du taux du cholestérol total, la fraction des phospholipides ne variant pas. Des données

expérimentales ont été obtenues aussi en faveur de l'action inhibitrice de l'acide nicotinique sur l'athérosclérose. A l'Institut de Thérapeutique en l'administrant à des doses relativement faibles, on ne constata pas de variations notables dans la composition des lipides sanguins aussi bien en clinique que dans l'expérimentation ; toutefois on ne saurait contester l'influence de fortes doses. Les malades ne supportent pas toujours bien les hautes doses, aussi ce médicament est-il d'un usage restreint. On sait qu'immédiatement après l'absorption d'acide nicotinique, la peau rougit rapidement et qu'on ressent une chaleur subite et un afflux de sang à la tête. Cela indique l'action vaso-dilatatrice incontestable de ce produit, aussi a-t-on commencé à l'employer contre certains syndromes ischémiques tels que l'athérosclérose des artères des membres inférieurs et l'angine de poitrine (Nestérov, Malkine, Soïbel). Son usage prolongé produit quelquefois des effets secondaires : vertige, céphalées, parfois même obnubilation passagère.

La *pyridoxine* ou *vitamine* B_6 présente un certain intérêt étant donné son effet actif sur le métabolisme des acides gras non saturés. En cas de carence de l'organisme en vitamine B_6, se développe une dégénérescence graisseuse du foie. D'après les données de Rinehart, Greenberg (1951), une insuffisance de vitamine B_6 contribue à faire apparaître la sclérose vasculaire chez les singes. Il est vrai que récemment Fidanza et coll. (Rome, 1964) n'ont pu établir d'influence de celle-ci sur le taux du cholestérol sanguin et hépatique (expériences sur des rats recevant une ration entièrement ou partiellement privée de pyridoxine). Selon les données de notre collaboratrice Cheïk-Ali (1959), la prescription de vitamine B_6 aux athéroscléreux à hypercholestérolémie entraîne dans la plupart des cas une faible diminution du cholestérol. L'expérimentation sur des lapins n'a pas montré que l'administration de 50 mg de vitamine B_6 en même temps que de cholestérol exerce un effet notable. Toutefois, de fortes doses de vitamine B_6 (100 mg par jour) atténuent légèrement l'hypercholestérolémie alimentaire et la lipoïdose de l'aorte.

La *vitamine* B_{12} ou *cyanocobalamine* s'est montrée active par son influence sur les lipides sanguins et le développement de l'athérosclérose expérimentale. Des données caractérisant son action lipotrope ont été obtenues. Ainsi, l'administration de vitamine B_{12} à des animaux présentant une dystrophie graisseuse expérimentale du foie atténue celle-ci ; cette vitamine peut avoir une influence inhibitrice sur la dystrophie graisseuse d'autres organes. Suivant Ling et Chow (1954), chez des rats à qui l'on supprime de la ration la vitamine B_{12}, le taux des phospholipides sériques et tissulaires diminue, il augmente au contraire avec l'administration de cette vitamine. Greif et Wenning (1954) ont également observé l'action lipotrope de la vitamine B_{12} et de l'acide folique. Il est vrai que Goldbloom, Eiber et Boyd (1954) ont montré que dans l'athérosclérose l'injection de cyanocobalamine n'agit pas sur le taux

sanguin des phosphatides, graisses neutres et cholestérol. Toutefois, d'autres travaux ont établi avec certitude cette influence. Ainsi, Bobkova, de la clinique dirigée par Loukomski (1957), a obtenu en administrant de la vitamine B_{12} à des athéroscléreux une diminution nette du cholestérol sanguin (dans les cas d'hypercholestérolémie initiale surtout). Cet effet était encore plus marqué quand la vitamine B_{12} était associée à l'acide folique. Le taux de la fraction des phospholipides augmentait alors. Ignatova (1959-1961), de l'Institut de Thérapeutique, a obtenu aussi une amélioration de la lipoïdose sous l'influence de la vitamine B_{12} (fig. 78).

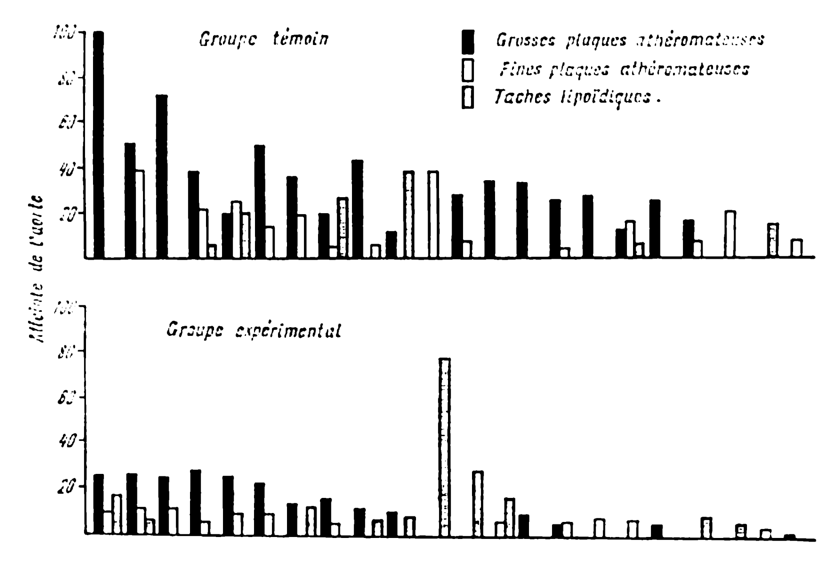


Fig. 78. **Atténuation de l'athérosclérose cholestérolique de lapins sous l'influence de la vitamine B_{12}**

Fait curieux à signaler, lors de l'administration de la pyridoxine à des athéroscléreux, le taux de la choline et des phospholipides sanguins augmente (fig. 79), par conséquent il est possible que son action favorable réside dans la stimulation de ces facteurs lipotropes de l'organisme. Quelques auteurs indiens Chakravarty, Dey et Mukerji (1955) ont trouvé des données analogues aux nôtres concernant l'influence de la cyanocobalamine sur le développement de l'athérosclérose expérimentale.

En ce qui concerne la *vitamine* B_1 ou *thiamine*, son importance pour la prophylaxie et la thérapeutique de l'athérosclérose n'est pas démontrée. On a mis seulement en évidence (Gordon, 1956) son effet favorable lors de lésions ischémiques dans l'athérosclérose des membres, probablement aux dépens de la stimulation du système

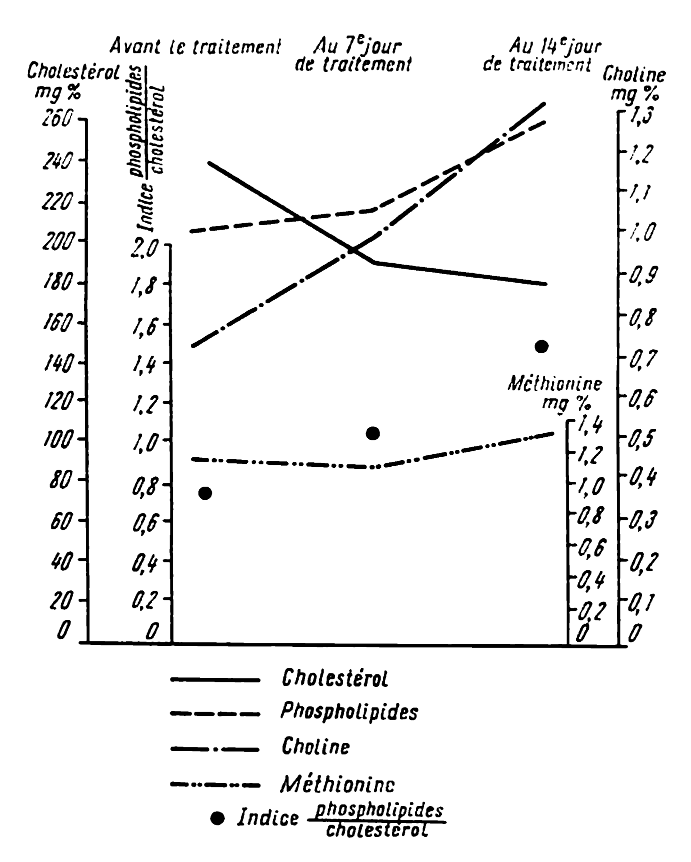


Fig. 79. Variations du taux des lipides, de la méthionine et de la choline du sang chez des athéroscléreux coronariens sous l'influence de la vitamine B_{12}

parasympathique et de l'activation de l'acétylcholine. Il est possible que la coenzyme de la thiamine, la cocarboxylase, soit également d'un bon effet dans la cardiosclérose athéroscléreuse pour l'amélioration de la trophicité du muscle cardiaque. Sous ce rapport, comme l'a montré Bakoumenko (1964), l'usage thérapeutique de la cocarboxylase mérite notre attention dans certaines arythmies survenant dans cette maladie.

Autres vitamines

Les vitamines A et E sont des substances tensio-actives, ce qui ordinairement laisse supposer une forte action sur les parois vasculaires. Cette propriété des vitamines liposolubles a soulevé la question de leur rôle dans la genèse de l'athérosclérose.

C'est surtout la *vitamine* A ou *axérophtol* qui attira l'attention. Toutefois, suivant les données de Miasnikova (1952), son administration à des lapins n'entraîne pas une atténuation de la lipoïdose expérimentale de l'aorte. L'hypercholestérolémie alimentaire ne diminue pas dans ces expériences et aurait même plutôt tendance à augmenter. Des résultats analogues ont été également obtenus par Oppenheim et Brunger (1952). Weitzel, Schon et d'autres (1955) ont obtenu d'autres résultats. Ils ont reproduit l'athérosclérose chez de jeunes coqs d'après la méthode de Stamler et Katz. L'usage de la vitamine A à raison de 10 g pendant 38 jours eut pour conséquence une athéromatose aortique moins accusée et l'analyse chimique de l'aorte révéla une diminution nette de la teneur en graisse et en cholestérol. Expérimentant sur des poules de 4 ans (chez lesquelles on décèle souvent une athérosclérose spontanée des gros vaisseaux), on nota pour le groupe traité à la vitamine A des altérations athéromateuses moins prononcées que chez les volatiles témoins. Se référant à leurs expériences, les auteurs concluent que la vitamine A est un remède efficace contre l'athérosclérose. Mais la confrontation des données mentionnées montre que dans sa forme générale une telle conclusion est erronée, car sur d'autres animaux on n'a pas obtenu de résultats positifs.

Sur l'action de la *vitamine* E ou *tocophérol* les opinions sont partagées. Certains auteurs n'ont pas observé d'influence déterminée de cette vitamine sur le développement de l'athérosclérose et sur le taux des lipides sanguins (Oester, Davis, Friedman, 1955 ; Tarassova et Troïtski, 1960) ; d'autres présentent des données indiquant qu'elle aurait une importance prophylactique et curative dans l'athérosclérose (Anissimov et Bérézovski, Chpirt, 1960). L'auteur canadien Gutterson préconise avec une énergie particulière le traitement au tocophérol. Les données obtenues à l'Institut de Thérapeutique concernant l'usage de la vitamine E dans l'athérosclérose ne nous autorisent pas à nous rallier à cette recommandation. Il est possible qu'associé à d'autres produits, le tocophérol ne soit pas sans intérêt, à en juger par exemple d'après le travail de Kipchidzé et Tkéchélachvili (1963) qui l'ont prescrit en même temps que la pyridoxine.

L'influence de la *vitamine* K ou *vikasol* sur le dépôt de lipides dans la paroi artérielle de rats, qui avaient reçu une nourriture riche en hydrates de carbone et lipides et pauvre en protides, a été étudiée par Ciancimino (1954), auteur italien. On sait que ces conditions sont favorables au dépôt de graisse dans les organes et tissus. L'administration de vitamine K faisait augmenter le dépôt de lipides, en particulier dans les parois vasculaires. Les données de Samoïlova (Institut de Thérapeutique, 1959) indiquent une tendance à l'atténuation de l'athérosclérose expérimentale des lapins sous l'influence du vikasol, avec cependant augmentation simultanée du taux du cholestérol sanguin. Toutefois il n'y a pas de rai-

son de compter sur ce médicament dans la thérapeutique et la prophylaxie de l'athérosclérose, d'autant plus qu'il augmente la coagulabilité du sang.

Enfin, il est nécessaire de dire quelques mots de la *vitamine* D_2 ou *calciférol*. Il y a déjà assez longtemps, on avait établi que l'administration de hautes doses de cette vitamine peut provoquer dans la tunique musculeuse des vaisseaux des nécroses semblables à celles qui se produisent quand on injecte de fortes doses d'adrénaline. Le mécanisme de leur formation reste obscur ; ces altérations ne sont pas directement en rapport avec l'athérosclérose. En elle-même, la vitamine D_2 ne suscite pas de processus athéroscléreux. Toutefois, elle peut stimuler son développement chez les animaux d'expérience soumis au nourrissement au cholestérol. Ainsi, déjà dans les expériences de Pfleiderer (1932), une athérosclérose cholestérolique se manifestait chez les lapins par surcharge de calciférol. A l'Institut de Thérapeutique, Bavina (1953) a montré que, dans l'athérosclérose expérimentale, la vitamine D_2 aggrave fortement les altérations de l'aorte. De Langen et Donath (1956) ont obtenu des données analogues. Il est probable que cette vitamine bloque de quelque façon la destruction du cholestérol dans l'organisme ou son élimination, ce qui entraîne l'accumulation de cholestérol alimentaire dans le sang. Bavina a également montré que, sous son influence, le taux des phospholipides sanguins pouvait varier. Le degré de lipoïdose aortique se trouve être plutôt fonction de l'indice $\frac{\text{phospholipides}}{\text{cholestérol}}$ que du taux de la cholestérolémie ; plus ce rapport est bas, et plus la lipoïdose de l'aorte est prononcée.

Certes, à tout ce que nous venons de dire, il faut apporter un certain correctif concernant les circonstances particulières dans lesquelles sont réalisées ces investigations. Premièrement, l'atténuation de l'athérosclérose par la prise de certaines vitamines et son aggravation par l'administration d'autres n'ont été obtenues que sur des lapins ou des oiseaux. Malgré toute l'importance des expériences sur les animaux, il n'est pas facile de transposer directement leurs résultats et surtout ceux qui sont obtenus par la méthode alimentaire à la clinique humaine (on sait combien diffèrent les processus d'absorption, d'échanges et d'élimination des différents aliments chez les animaux les plus divers et chez les hommes ; ceci est encore plus vrai pour les vitamines). Deuxièmement, en agissant sur le cholestérol et les autres lipides sanguins, certaines vitamines peuvent en même temps influer sur le métabolisme des animaux et de l'homme, intensifier ou, au contraire, niveler les anomalies de composition des lipides sanguins que nous rattachons à la dynamique de l'athérosclérose. Troisièmement, on n'a pu, jusqu'à ce jour, observer assez longtemps l'action curative et préventive de vitamines et apprécier à leur juste valeur les variations chez les malades du rythme du processus athéroscléreux en fonction de la vitaminothé-

rapie. De telles observations sont difficiles à effectuer à l'« état pur » étant donné qu'en même temps que la vitaminothérapie, on pratique un traitement reposant sur un régime diététique et hygiénique général.

Choline et méthionine

En cas de carence en *choline*, la formation des phospholipides est perturbée si bien que l'assimilation des lipides est entravée et que ceux-ci s'accumulent dans les tissus. Ainsi, la choline s'oppose à un dépôt graisseux dans les tissus ; sous sa forme la plus typique, cette action lipotrope se manifeste dans le foie, l'organe dans lequel s'effectue la synthèse et la décomposition des phospholipides (Leites, 1937). Le fait que la choline a été découverte pour la première fois dans la bile (d'où son nom) s'explique par le lien étroit existant entre le foie et le métabolisme de la choline. Mais dans la suite, la choline a été trouvée dans tous les tissus de l'organisme et elle peut donc être considérée comme une des parties constitutives des cellules.

La choline participe à la synthèse des phospholipides. Perlman et Chaïkoff (1939) ont montré en administrant du phosphore marqué que la synthèse des phospholipides dans le foie augmente de 50 % dans 2 heures après la prise de choline.

La dégénérescence graisseuse du foie, provoquée par l'apport d'une grande quantité de graisse et de cholestérol , peut être évitée par l'administration de lécithine en raison de l'effet exercé par la choline qu'elle contient (Best et coll., 1932-1933).

Comme l'a montré Tcherkes (1953), dans le métabolisme de la choline un rôle important revient aux protéines : un régime déprotéiné produit chez les rats l'infiltration graisseuse du foie ; la choline contribue à atténuer cette infiltration. D'ordinaire, la choline est introduite dans l'organisme des animaux et de l'homme avec la nourriture. Toutefois, dès 1896, Goulévitch avait démontré sa formation endogène. La synthèse de la choline dans l'organisme s'effectue en présence de méthionine et d'éthanolamine, celle-ci étant obtenue à partir de la sérine et de la glycine. La sérine se forme à partir d'acide pyruvique ou d'alanine (Braunstein, 1949). La choline se transforme par oxydation en bétaïne qui cède ses groupes méthyles à la méthionine naissante. La *méthionine* possède les mêmes propriétés lipotropes que la choline. Sa synthèse a lieu principalement dans le foie.

La choline est contenue dans les produits nutritifs d'origine aussi bien animale que végétale. Le jaune d'œuf en renferme une grande quantité (17 mg/g), ainsi que le foie (6 mg/g), le veau (1,1 mg/g) ; parmi les produits végétaux qui en sont les plus riches, mentionnons les légumineuses, les feuilles de choux ou d'épinards. Etant donné que sa synthèse endogène dépend des groupes méthyles de

la méthionine, au lieu de produits riches en choline on peut prescrire des produits riches en méthionine (fromage blanc, hareng, morue, veau, blanc d'œuf). Les besoins de l'organisme en choline diminuent quand on absorbe des protides en grande quantité, ainsi que des produits riches en vitamine B_{12} et en acide folique.

L'importance des facteurs lipotropes, en particulier de la choline, dans la prophylaxie et le traitement de l'athérosclérose est mise en évidence par les travaux des vingt dernières années. Steiner (1938-1948) a montré que la choline inhibe le développement de l'athérosclérose expérimentale lors de nourrissement des lapins au cholestérol. Broun, Andrews et Corcoran (1948) ont obtenu des résultats analogues.

Dans les expériences de reproduction de l'athérosclérose sur des oiseaux, la choline ne s'est pas montrée efficace et elle n'a ni atténué, ni empêché son développement (Katz, Stamler, 1953). Chez des chiens atteints d'athérosclérose expérimentale par nourrissement au cholestérol associé au thiouracile (antithyroïdien), on n'est pas arrivé non plus à obtenir, au moyen de la choline, l'atténuation des lésions lipidiques de l'aorte (Davidson, Meyer, Kendall, 1951).

Pouchkar (1953), collaborateur de l'Institut de Thérapeutique, a porté son attention sur l'influence de la choline dans l'athérosclérose expérimentale chez des lapins. Les animaux témoins recevaient seulement du cholestérol (0,2 g par jour par kg de poids, pendant 100 jours). Le groupe expérimental recevait, en plus, de la choline à raison de 0,4 g par kg de poids. Si pour le groupe témoin la lipoïdose aortique était fortement prononcée, pour le groupe expérimental, elle l'était beaucoup moins. Dans le groupe témoin, en présence d'une forte hypercholestérolémie alimentaire, le taux des phosphatides sanguins s'élevait relativement peu ; dans le groupe expérimental on observait à côté d'une hypercholestérolémie élevée une augmentation considérable de la concentration des phospholipides.

Ainsi, la choline favorise chez les lapins la synthèse des phospholipides et ces derniers s'opposent à la précipitation du cholestérol sanguin et à son accumulation dans les tissus, en particulier dans la paroi aortique.

Sinitsyna (1956), du laboratoire dirigé par Anitchkov, a signalé également l'atténuation de la lipoïdose par la choline dans des expériences de nourrissement de lapins au cholestérol.

Les données expérimentales mentionnées incitent tout naturellement à appliquer aussi la choline et les autres substances lipotropes à des fins de prophylaxie et de traitement de l'athérosclérose chez l'homme.

Les observations de Morrison et Gonzales (1950) sont en ce sens les mieux connues. Ces auteurs ont prescrit systématiquement de la choline à 115 malades atteints d'athérosclérose coronarienne se

manifestant par angine de poitrine et infarctus du myocarde. Le groupe témoin (également 115 athéroscléreux coronariens) n'en recevait pas. Le traitement dura 3 ans. Dans le groupe recevant de la choline, la mortalité fut beaucoup moins élevée que dans l'autre.

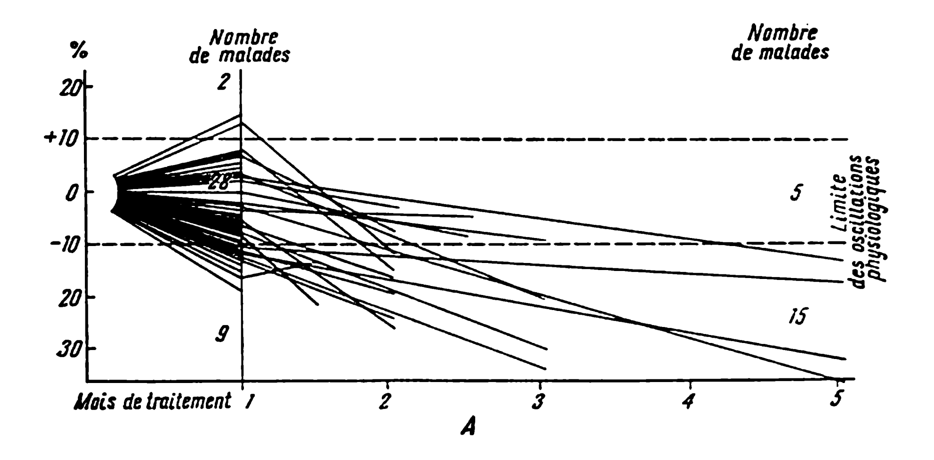
Dans un autre ouvrage, Morrison (1952) fait part des résultats de 4 ans d'observations portant sur l'influence exercée chez des athéroscléreux coronariens par un régime alimentaire pauvre en graisse et en cholestérol et riche en choline (3 g par 24 heures) et en inositol (1,5 g) ; les résultats favorables ont pu dépendre d'ailleurs moins de l'importance des facteurs lipotropes que du régime alimentaire.

En revanche, Greenberg et Bruger (1952) n'ont pas observé de modification notable du taux des phospholipides sanguins ni de leur rapport avec le cholestérol en administrant pendant de nombreux mois de la choline à des malades (à raison de 4,5 g par jour).

A l'Institut de Thérapeutique, Koropova (1956, 1958) prescrivit à des athéroscléreux du chlorure de choline à raison de 5 g par jour pendant un mois et leur fit répéter cette cure par la suite à des intervalles plus ou moins espacés. A la fin de chaque cure, la cholestérolémie variait relativement peu, la plupart du temps dans le sens d'une diminution, surtout chez les malades ayant son taux initial élevé. En revanche, la concentration des phospholipides sanguins était, chez la plupart, nettement accrue, ce qui, dans une certaine mesure, dépendait également du taux initial : plus la phospholipémie était faible au début de l'observation, plus son augmentation était marquée. Par la suite, Koropova effectua des observations portant sur une action plus prolongée des substances lipotropiques. 30 athéroscléreux coronariens prirent ainsi quotidiennement de la choline sous la forme d'une solution à 20 % de chlorure de choline à raison de 1 g cinq fois par jour pendant plusieurs mois (jusqu'à un an) presque sans interruption. Un autre groupe de patients, athéroscléreux coronariens pour la plupart (29 sujets), reçut de la méthionine à raison de 3 à 5 g par jour pendant le même temps. Ces deux substances lipotropiques provoquaient des écarts analogues dans la composition des lipides (fig. 80) : la cholestérolémie diminuait légèrement et irrégulièrement, le taux des phospholipides sanguins s'élevait nettement, l'indice $\frac{\text{phospholipides}}{\text{cholestérol}}$ variait dans le sens d'une augmentation.

Savenkov (1957) et d'autres ont observé une baisse des β-lipoprotéines du sang après administration de choline.

La majorité de nos patients ont témoigné d'une amélioration de leur état général, sensation qui pouvait dépendre dans une certaine mesure d'un facteur suggestif. Seuls, quelques-uns se plaignaient d'une fréquence plus grande de leurs douleurs angineuses. C'était presque exclusivement ceux auxquels on avait prescrit la choline ; pour les malades traités à la méthionine, les douleurs



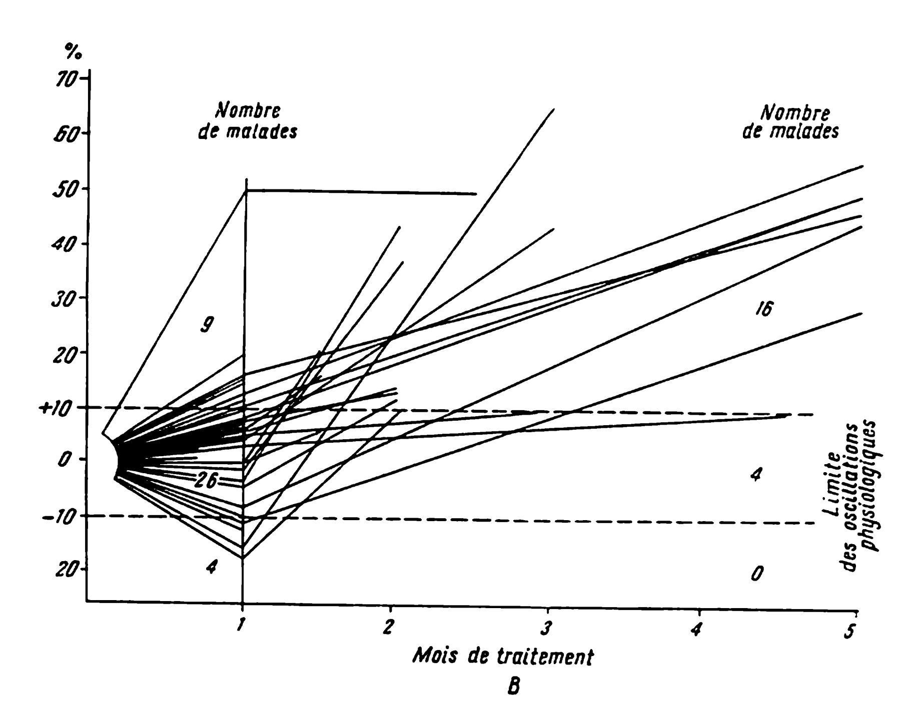


Fig. 80. Influence de la méthionine sur le taux du cholestérol (*A*) et des phospholipides (*B*) chez des athéroscléreux (en p. cent de la valeur initiale)

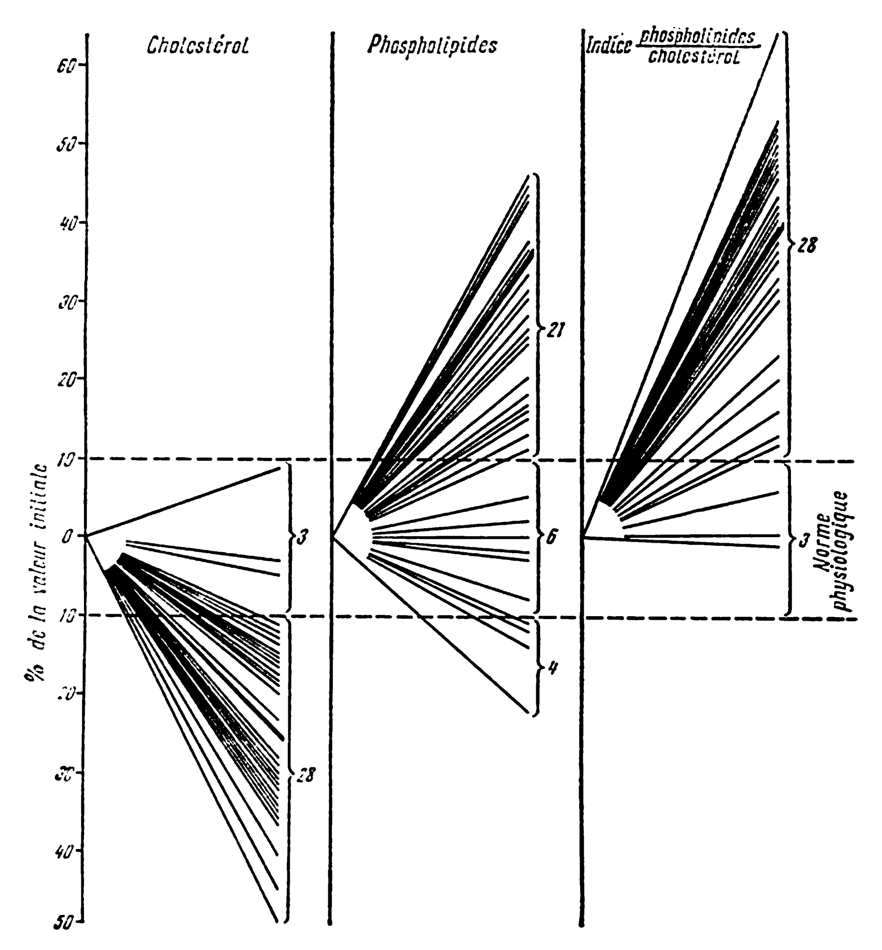


Fig. 81. Influence de la délipine sur le taux des lipides sanguins chez des athéroscléreux au Ier stade

étaient devenues plus rares. Ainsi, en pratique thérapeutique, la méthionine doit être préférée à la choline. Parmi les effets secondaires de celle-ci, il faut signaler chez certains des éruptions allergiques et la diarrhée. Chez les sujets vagotoniques la choline stimule apparemment l'effet parasympathique et, par conséquent, la tendance aux angiospasmes coronariens. Il est évident qu'il faut tenir compte de l'état du système neurovégétatif et s'abstenir de prescrire des substances du type choline aux « vagotoniques » ainsi qu'aux personnes sujettes aux crises angineuses.

En qualité de médicament contenant les principales substances mentionnées plus haut, j'ai proposé, en 1961, une composition qui

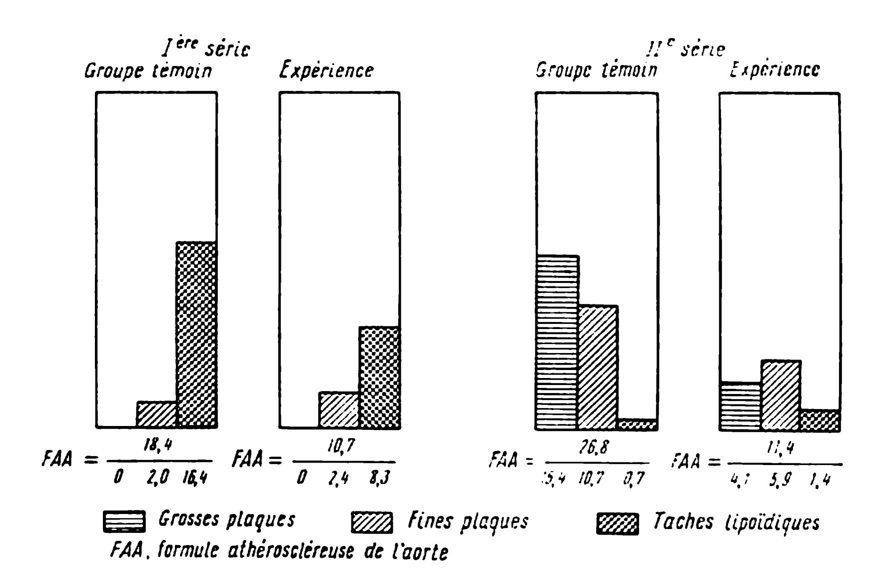


Fig. 82. Influence de la délipine sur le développement de l'athérosclérose expérimentale

a reçu le nom de *délipine*. Elle comporte de l'acide ascorbique (0,3 g), de la pyridoxine (0,05 g), de la méthionine (0,3 g) et une faible quantité de phénobarbital (0,03 g) par cachet à prendre deux ou trois fois par jour. Il est recommandé d'en administrer pendant un mois et de recommencer la cure après une interruption de 2-3 mois. Ce produit est conçu de façon à agir sur les différents niveaux de la régulation du métabolisme lipidique, à normaliser la cholestérolémie par l'intermédiaire du foie (synthèse des acides gras non saturés et des phospholipides), à inhiber l'excitabilité du système nerveux. On ne signale pas d'effets secondaires. D'après les données de Soukassova (1962) qui en a observé l'action sur les athéroscléreux, les résultats se sont avérés favorables, aussi bien dans la pratique clinique (fig. 81) que dans l'expérimentation (fig. 82).

Chimiothérapie des troubles du métabolisme lipidique

On a, ces dernières années, essayé d'agir par voie chimique sur la formation du cholestérol dans l'organisme. En inhibant la synthèse de celui-ci, on pouvait espérer un effet hypocholestérolémiant et une diminution du dépôt de cholestérol dans les parois artérielles. Dans ce but furent proposés des composés de l'acide phénylethylacétique. Il fut établi pour l'un d'eux, le *triparanol* ou MER-29

(Avigan et coll., Blohm, 1960 ; Hollander et coll., Corcoran, 1960), qu'en intervenant dans la synthèse du cholestérol, il empêche sa formation à partir du desmostérol ou cholestérol $^{22}\Delta$. Le triparanol abaisse l'hypercholestérolémie. On constata également une certaine amélioration de la circulation coronarienne (d'après les électrocardiogrammes) et une moins grande fréquence des crises angineuses. Mais il s'est avéré par la suite qu'il exerçait une action toxique sur les yeux, aussi son usage thérapeutique, nécessairement prolongé, est-il tombé de lui-même.

D'autres produits préparés à partir de l'acide phényléthylacétique, le *phénexol*, l'*hypostérol*, ont été antérieurement étudiés par des chercheurs français et suisses (Cottet, Mathivat, Redel, 1954 ; Karron et Bossoney). En 1959, à l'Institut ukrainien d'Endocrinologie expérimentale un produit analogue, le *cétamiphène*, a été synthétisé. Son mécanisme d'action consiste à bloquer la coenzyme A participant à la synthèse du cholestérol. Le cétamiphène est un hypocholestérolémiant (Kozlovskaïa, 1961). Aziz Nasser (1964), agrégatif de l'Institut de Thérapeutique, a confirmé l'effet hypocholestérolémiant du cétamiphène chez la plupart des athéroscléreux à cholestérolémie élevée ; en même temps, on constata sous son action la diminution des β-lipoprotéines sanguines ; le produit n'exerce pas d'effets secondaires notables. En fin de cure (0,5 g trois ou quatre fois par jour pendant $1^1/_2$ à 2 mois), la cholestérolémie recommença à augmenter lentement.

En 1962, Thorp et Oliver présentèrent des données expérimentales et cliniques relatives à un nouveau composé faisant fortement baisser l'hypercholestérolémie. Ce produit représente la combinaison de deux principes actifs : α-*p*-chlorophénoxyisobutyrate d'éthyle ou CPIB (244,5 mg) et androstérone (5,5 mg) ; il reçut le nom d'*atromid* (ou *clofibrate*). En juin 1963, au Symposium d'Edimbourg, 64 rapports furent présentés sur l'action de ce produit après une première vérification dans différents pays (J. Atheroscl. Res., 1963, 3, 5/6).

Le mécanisme d'action de ce remède réside apparemment dans sa substitution à certaines substances participant à la synthèse des lipides dans le foie. Il est possible qu'il agisse sur les radicaux acides liés à l'albumine sérique ainsi que sur la production des hormones surrénales ou thyroïdienne. Oliver (1963) a traité à l'atromid 93 athéroscléreux âgés de 34 à 58 ans ayant souffert dans le passé d'infarctus du myocarde, de crises angineuses authentifiées par des anomalies électrocardiographiques et présentant une cholestérolémie d'au moins 270 mg %. L'atromid était prescrit à des doses de 2-3 g par jour pendant plusieurs mois. Dans 75-85% des cas, la cholestérolémie se normalisait (dans 15-25 % on ne constata pas de baisse durable) ; la teneur du sang en glycérides diminuait également. On releva l'amélioration de l'état général de la plupart des malades (bien que pendant un traitement prolongé

4 patients périrent). Jusqu'à présent on ne dispose pas de preuves suffisantes en faveur de l'action inhibitrice et, *a fortiori*, curative du produit sur le processus athéroscléreux reposant sur des données expérimentales (et morphologiques).

L'action de l'atromid sur certains échanges lipidiques a été étudiée par notre collaboratrice Baranova (1965) sur 22 malades présentant une hypercholestérolémie supérieure à 275 mg %. L'atromid était prescrit à la dose quotidienne de 1,5-2,25 g pendant 2-3 mois. Ce traitement a provoqué une baisse marquée et durable du cholestérol et des phospholipides chez la plupart des malades (chez 18).

Une autre étude du même auteur a montré l'action favorable de l'atromid sur la teneur du sang en triglycérides chez les malades à hypercholestérolémie (1966).

Ces recherches soulignent le bon effet de l'atromid dans les états hyperlipémiques.

Traitement endocrinien

Les *produits hormonaux* peuvent être utilisés dans l'athérosclérose de plusieurs points de vue.

Avant tout, ils agissent sur le processus athéroscléreux même, sur sa base métabolique (les échanges lipidiques). Ils influent ensuite sur les troubles nerveux et neurohumoraux ayant rapport avec la genèse et l'évolution de l'athérosclérose. Puis le traitement endocrinien peut être orienté vers les désordres fonctionnels de glandes endocrines qui s'associent à l'athérosclérose, atténuent son évolution ou viennent la compliquer. Enfin, les produits endocriniens sont utiles pour autant qu'ils influent sur certains symptômes particuliers de la maladie par la dilatation des vaisseaux et l'amélioration du travail cardiaque, etc.

Sans dénier une certaine efficacité à la thérapeutique endocrinienne, il faut reconnaître que nous ne pouvons la considérer, tout au moins sous sa forme actuelle, comme le traitement de choix de l'athérosclérose. Elle ne doit jouer qu'un rôle auxiliaire, aussi faut-il l'appliquer en présence de certaines indications et associée à d'autres méthodes de traitement et de prophylaxie de l'athérosclérose.

Les remèdes les plus importants sont incontestablement ceux qui agissent sur la thyroïde. Dans l'expérience une hypofonction thyroïdienne se traduit par la stimulation du processus athéroscléreux, alors que l'hormone thyroïdienne l'inhibe ; il a été démontré que l'action exercée sur le métabolisme lipidique et lipoprotéique joue en ceci un grand rôle. Il n'est pas rare que l'état fonctionnel du corps thyroïde soit dans l'athérosclérose diminué. Les recherches des collaborateurs de l'Institut de Thérapeutique effectuées par la méthode des radio-isotopes à divers stades de l'athéroscle-

rose ont montré qu'à mesure que la maladie progresse, la sécrétion thyroïdienne baisse. Goldberg et Léonov (1958) ont investigué des athéroscléreux par le radio-iode ^{131}I et ont constaté chez $^{1}/_{3}$ d'entre eux une hypofonction de la thyroïde. Il s'est avéré de plus que chez les athéroscléreux coronariens souffrant de crises angineuses, les altérations de la fonction thyroïdienne étaient moins nettes, alors que chez les sujets non angineux, l'hypothyroïdie était observée assez régulièrement. Apparemment les réactions qui accompagnent l'angine de poitrine (sympatho-adrénaliniques ?) s'opposent dans une certaine mesure à l'insuffisance thyroïdienne habituellement propre aux athéroscléreux. Weinbaum (1959), de la clinique de Vovsi, a également constaté par l'iode radioactif une tendance à l'hypofonctionnement de la thyroïde dans l'athérosclérose (sur 118 malades dans 60 % des cas).

Les données mentionnées servent de base clinique au traitement des athéroscléreux par des moyens visant à stimuler la sécrétion thyroïdienne. Sans citer ici de travaux plus anciens sur la question, nous croyons utile pourtant de nous arrêter aux essais entrepris pour traiter les athéroscléreux à l'*extrait thyroïdien*. Pékarski (1956), de la clinique dirigée par Kavetski à Kouïbychev, a administré de l'extrait thyroïdien (à raison de 0,05-0,1 g par jour pendant 10 à 48 jours) à 39 athéroscléreux âgés de 40 à 75 ans. L'auteur a relevé une tendance à la diminution de l'hypercholestérolémie. Pékarski n'a pas observé de complications ou d'accidents graves pendant le traitement à l'extrait thyroïdien mais a relevé chez certains malades de la tachycardie, une excitation et même de l'angor. L'auteur recommande l'extrait thyroïdien pour le traitement des athéroscléreux sous réserve toutefois d'observer certaines précautions (et d'établir une posologie individuelle rigoureuse et faible).

Nous connaissons des athéroscléreux qui, depuis de nombreuses années, prennent périodiquement de petites doses d'extrait thyroïdien et s'en ressentent fort bien. Toutefois, ce traitement est contre-indiqué dans les formes plus graves, en présence de troubles importants de la circulation coronarienne ou de signes de déficience cardiaque.

Suivant les données d'Oliver (1962), chez les athéroscléreux l'extrait thyroïdien peut provoquer la formation de petits foyers de nécrose dans le myocarde en raison de son influence stimulante sur le métabolisme ; l'auteur recommande de prescrire plutôt certains produits thyroïdiens (isomères gauches) privés d'action stimulante générale mais agissant principalement sur les échanges lipidiques.

Le *traitement iodé* est depuis longtemps un des plus utilisés, on peut même dire que c'est une thérapeutique de choix de l'athérosclérose. On croyait autrefois que l'iode diminuait la viscosité du sang, facilitait la résorption des dépôts dans les parois vasculaires, etc., on a actuellement abandonné ces vues. On suppose que le mé-

canisme de l'action curative de l'iode s'effectue par la thyroïde ou qu'elle est analogue à celle de la thyroxine. De ce point de vue, on comprend assez bien que l'iode soit pris ordinairement à des doses relativement élevées : 10 à 20 gouttes d'une solution à 5-10 % deux ou trois fois par jour sous forme de cures mensuelles répétées. Les faibles doses d'iode ou d'iodure de potassium prescrites pour normaliser la fonction de la thyroïde et l'inhiber légèrement, comme cela se pratique dans le traitement de la maladie de Basedow, ne le sont habituellement pas dans l'athérosclérose.

Bien que cette explication de l'action curative de l'iode soit d'une simplicité séduisante et convaincante, son mécanisme reste obscur et le rôle du corps thyroïde est même ces derniers temps mis en question. Ainsi, Brown et Page (1954) arrivent à la conclusion que l'iode agit sur les échanges lipidiques par l'intermédiaire du foie. Ces auteurs ont montré que l'hypercholestérolémie endogène qui se développe chez les lapins après thyroïdectomie (dans les conditions d'une alimentation normale) n'est pas normalisée par la prise d'iode, seule la cholestérolémie exogène alimentaire diminue, l'hormone de la thyroïde par contre abaisse l'hypercholestérolémie, qu'elle soit exogène ou endogène. Il existe encore une autre différence entre l'action de la thyroxine et de l'iode : la première ne diminue pas le taux du cholestérol dans le foie, le second le fait nettement. Par conséquent, l'iode n'est pas un « succédané » de l'hormone thyroïdienne ; cependant, lorsqu'on administre du cholestérol à des animaux, l'iode agit fortement sur la teneur du sang et du foie en cholestérol, même après thyroïdectomie : le point d'impact de l'iode n'est donc pas la thyroïde. Les auteurs confirment l'action inhibitrice de l'iode sur l'athérosclérose et la rattache à l'apparition dans le sang d'une fraction d'iode insoluble dans le butanol et qui, d'après eux, agit sur le métabolisme cholestérolique dans le foie.

Selon les données de Chakhnazarova (1940), l'administration de fortes doses d'iode à des lapins nourris au cholestérol fait baisser l'hypercholestérolémie alimentaire et le taux du cholestérol dans le foie et mitige l'athérosclérose. Au contraire, les doses faibles favorisent l'hypercholestérolémie et la lipoïdose de l'aorte.

Lorsque surviennent l'athérosclérose coronarienne (angine de poitrine, infarctus du myocarde) et l'insuffisance cardiaque, les mesures thérapeutiques agissant sur la thyroïde prennent un tout autre caractère. Selon Blumgart, il est rationnel alors de créer l'hypothyroïdie avec un niveau de métabolisme basal faible. On obtient par là même une diminution des besoins en sang des tissus et organes et de la charge supportée par le myocarde. Dans le passé, pour traiter une insuffisance cardiaque tenace, réfractaire à toute thérapeutique, Blumgart avait préconisé la thyroïdectomie subtotale. Actuellement, le même effet est atteint par un *traitement* au radioiode (^{131}I). Suivant Blumgart, Freedberg et d'autres (1955), cette

méthode n'est applicable qu'à un groupe restreint de malades atteints d'une forme grave d'angor ou d'insuffisance cardiaque résistant aux traitements habituels et présentant une certaine stabilisation du processus depuis au moins six mois. Sur 84 malades ayant reçu ^{131}I, les résultats ont été bons pour 56 et insatisfaisants chez les autres. Pour supprimer les manifestations cliniques du myxœdème, on avait prescrit aux malades de l'extrait thyroïdien. Dans les cas où le traitement était efficace, on constatait une diminution de la cardiomégalie, alors que celle-ci progressait pour le groupe où le traitement était décevant. La médication digitalique devenait alors plus agissante. La teneur en lipides et lipoprotéines se modifiait dans le sens d'une baisse de la concentration des molécules du groupe Sf 10 à 20 ; dans la période de développement de l'hypothyroïdie, la cholestérolémie augmentait (après l'administration corrective d'extrait thyroïdien, celle-ci se normalisait). Les auteurs expliquent par une charge fonctionnelle réduite du myocarde (le métabolisme général étant diminué) la mitigation des crises angineuses sous l'influence de l'iode radioactif, par analogie avec leur disparition lors de la mise au repos. Il se peut qu'un certain rôle soit joué ici par d'autres facteurs tels que l'atténuation de l'activité du cortex surrénal et l'hypofonctionnement du sympathique.

Tchernogorov et coll. (1962, 1963), de l'Institut de Thérapeutique, ont confirmé l'effet favorable du blocage de la thyroïde en cas de tendance opiniâtre à l'angine de poitrine et dans les formes graves d'insuffisance.

Au chapitre *Pathogénie* nous avons exposé l'influence des *hormones génitales* sur l'athérosclérose. Avant tout il faut reconnaître que la médication hormonale est tout à fait indiquée pour les femmes au retour d'âge. Le traitement aux hormones génitales femelles pour mitiger une névrose ou des troubles climatériques du métabolisme doit être considéré aussi comme au plus haut point utile du point de vue de la prophylaxie de l'athérosclérose ou de son aggravation.

L'idée de traiter les hommes athéroscléreux par des *hormones génitales femelles* découle de ce fait incontestable qu'à l'âge mûr les femmes souffrent moins souvent de l'athérosclérose coronarienne et qu'avant 40 ans l'athérosclérose est exceptionnellement rare chez elles. La lipémie des femmes plus jeunes diffère de celle des hommes de même âge par un taux plus faible du cholestérol et des β-lipoprotéines et plus élevé des phosphatides.

Chez les femmes après la ménopause, la fréquence de l'athérosclérose coronarienne et la lipémie ne diffèrent pas notablement de ce qu'elles sont chez les hommes du même âge. La cholestérolémie peut augmenter aussi en cas de ménopause artificielle (après ovariotomie). Un traitement aux hormones génitales femelles après ovariotomie normalise la composition du sang. Par exemple,

si chez les femmes bien portantes une cholestérolémie supérieure à 300 mg % était constatée dans 8 % des cas, chez les femmes au retour d'âge, elle l'était dans 32 %, chez les femmes castrées par ovariotomie, elle l'était dans 32 % également et chez les femmes traitées au diéthylstilbœstrol après ovariotomie, le pourcentage des cas d'hypercholestérolémie tombait à 23.

Ainsi, comme il a été dit, les hormones génitales dans une certaine mesure protègent les femmes contre l'athérosclérose coronarienne et contre les altérations de la composition des lipides sanguins. Des données analogues ont été obtenues expérimentalement. D'où les essais de traiter également les hommes par des hormones génitales femelles. Les résultats de cette thérapeutique ont été très prometteurs. Ainsi, Steiner, Payson, Kendall (1955) ont prescrit à des athéroscléreux coronariens de l'œstradiol (éthinylœstradiol) à la dose de 0,25-1 mg par jour pendant un mois et ont observé dans certains cas une baisse de l'hypercholestérolémie sans modification des fractions des phospholipides, dans d'autres une élévation du taux des phospholipides sans modification de la cholestérolémie. De telle façon, dans les uns et les autres cas, l'indice $\frac{\text{phospholipides}}{\text{cholestérol}}$ augmentait, c'est-à-dire que survenaient des changements bénéfiques dans la composition des lipides. Néanmoins, sous l'influence du traitement hormonal on ne constata pas de signes d'amélioration clinique chez les malades ni d'après les données électrocardiographiques, ni d'après la fréquence des crises angineuses. Russ, Eder et Barr (1955) ont signalé que chez les athéroscléreux coronariens (hommes), la composition des lipides sanguins se normalisait sous l'effet de l'œstradiol. Robinson et d'autres (1956) ont prescrit à des hommes, ayant subi dans le passé un infarctus du myocarde (51 malades dont 20 d'âge moyen), de 5 à 20 mg d'œstrogènes par jour par voie buccale (ou 10 mg de premarin par jour). A la fin d'une cure de trois mois, une baisse du cholestérol et une augmentation des phospholipides du sang étaient observées. Ces modifications se maintenaient 12 mois ; des transpositions dans la composition des lipoprotéines étaient constatées. Les auteurs ont remarqué que les crises angineuses et les infarctus du myocarde répétés devenaient plus rares chez les patients traités par des hormones. En même temps sous l'influence de l'hormonothérapie, on constata chez les malades l'atrophie des testicules (contrôle par biopsie répétée), l'abolition progressive de la fonction sexuelle et, chez certains, la gynécomastie ; dans plusieurs cas de calvitie, on observa la repousse des cheveux. On ne saurait dire bien sûr que de tels résultats de traitement soient encourageants.

Nous voyons comme nos collègues américains ont été entraînés loin par le désir de changer la composition des lipides sanguins dans l'athérosclérose coronarienne, soit en inhibant la thyroïde par le radio-iode jusqu'à un état proche du myxœdème, soit en pro-

voquant par l'hormonothérapie prolongée l'abolition de la fonction sexuelle et l'atrophie des glandes génitales. Il est douteux qu'on doive les suivre dans une telle voie.

L.Miasnikov (1963) a administré des hormones génitales femelles à des hommes atteints d'athérosclérose (angine de poitrine). Il prescrivait le diéthylstilbœstrol en solution huileuse à 0,1 % à raison de 1 ml deux fois par jour pendant 20 jours. L'auteur a observé la baisse de la cholestérolémie, une diminution de la fraction des lipoprotéines et une augmentation des phosphatides sanguins ; chez certains malades, les crises angineuses devenaient plus rares ou cessaient même.

On s'est livré dans différentes cliniques à une observation spéciale sur le traitement des athéroscléreux coronariens (hommes) par des préparations à base d'*hormones génitales mâles*. En prescrivant du propionate de testostérone (à raison de 10 mg par voie hypodermique deux ou trois fois par semaine pendant 4-8 semaines), Vovsi a relevé un effet bénéfique : les douleurs angineuses passaient ou devenaient plus rares, les altérations dynamiques de l'électrocardiogramme disparaissaient, ainsi que les zones d'hyperalgésie cutanée. Au demeurant, dans quelques rares cas, on observa aussi une aggravation. Gordon (1955) administra d'abord le méthyltestostérone à la dose de 5 mg deux ou trois fois par jour par voie sublinguale ou en injections, puis elle augmenta la dose jusqu'à 10-25 mg et nota un effet favorable mais instable, ce qui lui fit adopter la méthode des implantations hypodermiques de comprimés de testostérone. L'hormone introduite de cette façon se résorbe lentement et régulièrement ; son action se maintient 6 à 12 mois. Ces pellets contenaient de 200 à 300 mg de testostérone, l'assimilation journalière était en moyenne de 0,12-0,25 mg. Tous les malades atteints de cardiosclérose athéroscléreuse ainsi traités ressentaient une certaine amélioration : leurs douleurs rétrosternales se calmaient, ils retrouvaient bonne humeur, activité, sommeil ; leurs vertiges cessaient. Il est probable que l'hormonothérapie prenait ici un caractère substitutif, car les sujets étaient d'un âge avancé.

L. Miasnikov a fait part de ses observations sur le traitement d'athéroscléreux coronariens hommes par le méthyltestostérone (par voie buccale 0,02 g par jour) ou le propionate de testostérone (par voie hypodermique 2 ml d'une solution huileuse à 1 % par jour) administrés en cures de 20 jours. L'auteur n'a pas relevé des phénomènes secondaires, la lipémie variait faiblement (dans un sens favorable chez certains malades qui étaient nettement névrosés). Selon L. Miasnikov, chez les femmes normalement réglées, une thérapeutique à base d'hormones génitales est inopportune ; au début du retour d'âge, l'hormone génitale mâle exerce sur la composition des lipides et des protides du sang un effet bénéfique (du point de vue communément admis sur la pathogénie de l'athérosclérose) ; plus tard, c'est l'hormone femelle qui est à préconiser.

Le mécanisme d'action des hormones dans l'athérosclérose ne se limite pas uniquement à la stimulation du métabolisme lipidique, il inclut aussi leur effet sur les réactions vaso-motrices. Sans aucun doute, les hormones génitales exercent une action vaso-dilatatrice, cause probable de l'effet thérapeutique obtenu dans la sténose des vaisseaux athérosclérosés.

Cette influence vaso-dilatatrice des hormones génitales a été largement utilisée dans le traitement des lésions ischémiques des viscères, celles des reins par exemple, ainsi que dans l'athérosclérose des artères périphériques des membres. Chevliaguina (1949) a traité avec succès par les hormones génitales femelles des malades atteints d'endartérite oblitérante (presque exclusivement des hommes de 29 à 72 ans). Cet auteur utilisait le diéthylstilbœstrol par voie intramusculaire à raison de 40 000 unités et de 20 à 40 injections par cure (pour éviter l'engorgement mammaire, du méthyltestostérone était injecté simultanément) ; la maladie évoluait vers une nette amélioration chez la plupart des patients. Il est vrai que la pulsation des artères des membres ne réapparaissait pas, mais les douleurs se calmaient et les téguments se recoloraient.

Traitement anticoagulant

Ce traitement concerne aussi bien les moyens qui s'opposent à la coagulation sanguine que ceux qui favorisent la dissolution des thrombus. Le premier objectif est atteint par des antagonistes de la vitamine K qui inhibent la synthèse hépatique de la prothrombine en tant que facteur important de la crase sanguine ; ce sont les produits d'effet indirect. Ils comprennent le groupe de la coumarine, dicoumarine, néodicoumarine, pelentan (préparation tchécoslovaque), ainsi que les dérivés de l'indandione tels que la phényline synthétisée à Riga (Vanitch) et d'autres. Parmi les médicaments d'action anticoagulante, il faut compter un moyen précieux, l'héparine, qui inhibe la coagulabilité « directement », c'est-à-dire non par limitation de l'action de la vitamine K. Le deuxième objectif est réalisé par la fibrinolysine (ou thrombolysine) et ses divers stimulants ; ils agissent sur le thrombus en provoquant sa lyse. L'héparine et les remèdes similaires (héparinoïdes) agissent sur le processus athéroscléreux aussi bien sur sa base protéique (fibrineuse) que, et surtout, sur le métabolisme lipidique, entre autres sur les lipides de la paroi vasculaire.

On recourt ordinairement au traitement anticoagulant dans l'athérosclérose coronarienne si souvent compliquée d'une thrombose. Mais il se forme aussi fréquemment des thrombus dans les artères cérébrales, rénales tronculaires, mésentériques, artères des membres, etc., aussi le traitement anticoagulant est-il d'une importance générale dans l'athérosclérose. Malheureusement, nous ne

pouvons jusqu'à ce jour dûment apprécier la menace concrète de formation de thrombus dans les vaisseaux athérosclérosés, car nous ne disposons pas d'indices fiables pour diagnostiquer les états préthrombotiques.

Un très grand nombre de travaux consacrés au traitement anticoagulant de l'athérosclérose ont été publiés. L'expérience de l'emploi des anticoagulants a donné des résultats variés. La plupart des cliniciens estiment que cette thérapeutique est d'un effet bienfaisant. Toutefois, il en est qui pensent que ce procédé ne donne pas le résultat qu'on pouvait théoriquement escompter.

Dicoumarine et préparations similaires

L'usage des anticoagulants a pour condition impérative le contrôle de l'activité de la prothrombine du sang ou de la coagulabilité de celui-ci.

D'ailleurs, les anticoagulants agissent sur la coagulabilité non seulement en limitant l'activité de la prothrombine mais encore par l'intermédiaire d'autres facteurs: thromboplastine, facteurs VII, IX, X. Or, justement le test de Quick, dont on se sert pour apprécier la crase sanguine lorsqu'on prescrit des anticoagulants (et qui montre un allongement du temps de prothrombine), dépend non seulement de la prothrombinémie mais aussi de l'activité d'autres facteurs, particulièrement du facteur VII. Actuellement, on recourt de plus en plus pour le contrôle de l'action des anticoagulants à la thrombo-élastographie, méthode qui donne des indications plus probantes et plus exactes pour l'appréciation de la coagulabilité sanguine.

On s'efforce ordinairement au moyen d'anticoagulants d'allonger le temps de prothrombine de $2\text{-}2^1/_2$ fois par rapport à la normale (norme : 13-17 s, par conséquent jusqu'à 30-40 s). On se sert à cette fin de doses de dicoumarine de 0,2-0,3 g, néodicoumarine 0,5-0,6 g ou phényline 250-300 mg par 24 heures pendant 2 jours. Par la suite, les doses sont déterminées d'après les indices du test de Quick ou de la thrombo-élastographie.

En présence d'un taux initial très faible de la prothrombine sanguine, on ne peut naturellement utiliser les anticoagulants. On tiendra donc compte de ce que la coagulabilité sanguine dans l'athérosclérose et l'infarctus du myocarde subit spontanément d'assez grandes variations. Beaumont, Chevalier et Lenègre (1952) ont établi que seulement au stade initial, c'est-à-dire durant les 48 heures qui suivent l'infarctus, on constate régulièrement une augmentation de la coagulabilité sanguine laquelle fait place par la suite à une période de diminution pour remonter ensuite de nouveau. Théodori (1956) et de nombreux autres auteurs font part d'observations semblables.

Etant donné que c'est dans l'infarctus du myocarde que l'action des anticoagulants est le mieux étudiée, nous examinerons brièvement les données qui s'y rapportent. Dans la souffrance myocardique, la thérapeutique anticoagulante poursuit deux objectifs : a) abolir la propagation du thrombus dans les artères coronariennes ou l'apparition de nouvelles thromboses ; b) prévenir le développement d'une thrombose pariétale (thrombo-endocardite) et, en même temps, d'une embolie artérielle périphérique.

Dès 1946, un Comité près l'Association américaine des Cardiologues a constaté parmi les malades traités aux anticoagulants une notable diminution de la mortalité (de 24 à 15 %) et du nombre des complications thrombo-emboliques (de 36 à 14 %) en comparaison de ceux qui ne recevaient pas cette médication, constatation qui servit de base à la recommandation de prescrire obligatoirement les anticoagulants dans la thrombose coronarienne. Mais par la suite, ces données statistiques ont été controversées. C'est Evans (1954) qui critiqua le plus âprement les conclusions du Comité. Se fondant sur les données anatomopathologiques, il estime que la thrombose dans l'infarctus du myocarde se rencontre dans 57 % des cas seulement contre 75 % indiqués par Wright, Marple et Beck (1954) ; aussi, dans presque la moitié des cas d'infarctus n'y a-t-il pas lieu d'administrer les anticoagulants. Selon Evans, le taux de mortalité des malades atteints d'infarctus (1 499) est de 19 % au cours d'une thérapeutique ordinaire et ne diffère pas sensiblement de celui obtenu par différents auteurs ayant recouru aux anticoagulants.

Schnur (1954) estime que dans les formes légères d'infarctus du myocarde, il ne faut pas administrer d'anticoagulants, puisqu'il n'y a pas de tendance marquée aux complications thrombo-emboliques ; ils ne sont indiqués que dans les formes plus graves présentant le danger d'une thrombo-embolie ; dans ces conditions, le risque d'hémorragies et d'autres accidents secondaires se justifie par l'espoir de prévenir des complications thrombo-emboliques. Russek et Zohman (1953-1954) ont également prouvé dans une série de travaux qu'il faut limiter la cure anticoagulante dans l'infarctus du myocarde et affirment qu'on ne doit en faire usage que dans 30 % des cas.

Wright et coll. ont fait une communication très importante reposant non seulement sur des recherches clinico-statistiques mais aussi anatomopathologiques : ils ont observé une thrombose pariétale chez $^{2}/_{3}$ des malades n'ayant pas reçu d'anticoagulants et seulement chez $^{1}/_{3}$ de ceux qui en avaient bénéficié. Richter, Nunzio et Swiller (1952) ont analysé 300 cas d'infarctus du myocarde. Sur le nombre, 150 malades avaient pris de la dicoumarine, les autres non ; dans le premier groupe, on nota des complications thrombo-emboliques chez 10 % des malades, dans le second, chez 20 %.

Les auteurs allemands Aschenbrenner et Foth (1956) ont donné

une appréciation assez réservée du traitement anticoagulant. Ils ont observé 355 malades atteints d'infarctus du myocarde, dont 192 traités par anticoagulants (tromexane, narcoumar) et 163 n'en recevant pas mais suivant une cure de strophantine. La mortalité dans les deux groupes s'est avérée identique, bien que l'état des malades du deuxième groupe ait été plus grave et qu'ils aient présenté des signes d'insuffisance cardio-vasculaire (raison pour laquelle on prescrivit la strophantine). Il est vrai que la fréquence des manifestations thrombo-emboliques dans le premier groupe a été moins grande (12 %) que dans le second (30,7 %).

Les auteurs estiment que les anticoagulants doivent être regardés comme moyen de prophylaxie de complications thrombo-emboliques. Toutefois, l'énorme majorité des malades atteints d'infarctus du myocarde meurt non pas de telles complications mais de défaillance cardiaque, aussi ne doit-on pas surestimer la baisse possible dans cette maladie du nombre des issues fatales résultant de l'emploi des coagulants.

En Union Soviétique, c'est à Kouchélevski (1948-1958) que revient l'initiative de l'introduction des anticoagulants dans le traitement de l'infarctus du myocarde ; grâce à eux, il obtint une baisse de la mortalité atteignant 3 %. D'ailleurs, le taux très faible de mortalité obtenu par Kouchélevski tient une place à part parmi les autres données relatives à ce sujet. Raevskaïa (1953) note une mortalité de 7,8 % chez les malades atteints d'infarctus du myocarde et traités aux anticoagulants. Selon les données de Loukomski et Taréev (sur 1 099 patients), le taux de mortalité parmi les 236 malades traités aux anticoagulants a été de 7,2 contre 20 % parmi les 863 malades n'en ayant pas reçu. Toutefois, il convient de signaler qu'une hospitalisation plus rapide, un diagnostic précis et précoce ont déterminé ces dernières années une mortalité considérablement plus faible qu'au cours des années précédentes, aussi le groupe témoin (présenté par ces auteurs) se rapportant à une période où les anticoagulants n'étaient pas en vogue n'est pas suffisamment probant pour une comparaison.

Les avis diffèrent selon les auteurs sur le danger d'accidents hémorragiques dans le traitement anticoagulant. A notre clinique, Zilova et Lokchina (1953) n'ont pas observé de saignements prononcés en utilisant la néodicoumarine (nous n'en donnons que des doses relativement faibles sans pousser jusqu'à des taux très bas de la prothrombine). Suivant les données de Kouchélevski et Iassakova, en utilisant les anticoagulants, le pourcentage des hémorragies graves est en moyenne de 1,3 et l'hématurie est relevée dans 3,3 % des cas. Wright (1954), protagoniste ardent des anticoagulants, est forcé de reconnaître que cette thérapeutique entraîne une augmentation de la fréquence des accidents hémorragiques divers (mineurs : hématomes, épistaxis, gingivorragies, hématurie, hémoptysies, et majeurs : hémorragies gastro-intestinales d'intensité di-

verse, hémorragies cérébrales dangereuses, hémopéricarde) ; on les constatait chez les malades prenant de la dicoumarine dans 13 % des cas et dans 5 % seulement pour le groupe n'en ayant pas reçu. La comparaison a montré une fréquence plus grande des hémorragies graves et des ruptures cardiaques, causes directes de la mort, dans le groupe des malades traités aux anticoagulants que dans le groupe témoin. Wright et coll. (1954) estiment que les anticoagulants sont contre-indiqués dans les troubles coronariens s'accompagnant : 1) d'hypothrombinémie résultant d'état pathologique du foie et de carence en vitamine K ; 2) de déficit de vitamine C ; 3) d'insuffisance rénale ; 4) d'altérations de la composition du sang avec troubles de l'un quelconque des mécanismes de la coagulation sanguine et de l'hémostase. La prescription d'anticoagulants est de plus contre-indiquée : 1) dans la seconde moitié de la grossesse ; 2) en présence d'ulcères et de plaies et en particulier de lésions gastro-intestinales, ainsi que dans les périodes qui suivent les interventions neurochirurgicales, pendant et après un drainage opératoire des plaies et des viscères, dans l'anévrisme disséquant de l'aorte.

Si, à en juger par les données susmentionnées, les complications thrombo-emboliques deviennent plus rares sous l'influence des anticoagulants, le problème de la prévention des thromboses coronariennes en tant que cause fréquente des infarctus du myocarde est particulièrement difficile à résoudre. Pour élucider cette question, les observations obtenues par un bref traitement anticoagulant au cours d'un infarctus déjà survenu sont absolument insuffisantes et l'expérience d'une administration prolongée pendant de longs mois et même des années est nécessaire. Le contingent d'athéroscléreux coronariens auxquels ce traitement est indiqué doit présenter des signes manifestes d'une menace potentielle d'infarctus du myocarde dans un avenir plus ou moins rapproché. Ce sont au moins trois critères : a) un infarctus récent ou répété dans un passé proche ; b) des crises angineuses graves et opiniâtres ; c) des signes d'athérosclérose coronarienne sténosante authentifiés par les anomalies électrocardiographiques correspondantes. Ces signes peuvent servir de base à un traitement anticoagulant prolongé. Wright et coll. (1954) estiment que l'indication directe d'un tel traitement est des infarctus du myocarde itératifs, surtout en cas de tendance aux complications thrombo-emboliques distales ; l'indication indirecte en est l'angine de poitrine sévère (type état pré-infarctoïde).

On possède déjà un assez grand nombre de communications relatives à l'administration prolongée d'anticoagulants. Nichol et Borg (1950) font part de 1 100 cas d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance coronarienne aiguë traités par les anticoagulants *per os* pendant assez longtemps (de 6 mois à 8 ans). Dans 54 % des cas, le traitement a été continu, 16 malades de ce groupe ont péri durant la cure. A l'autopsie, on ne découvrit pas d'infarctus intramuraux

récents. La comparaison avec un groupe de 500 malades non traités aux anticoagulants montra que cette médication prolonge la vie et prévient les récidives.

Tulloch et Wright (1954) font état de données portant sur 277 malades ayant reçu un traitement anticoagulant pendant plusieurs années. Ces auteurs notent des résultats favorables qui se résument par une diminution des complications et des récidives d'infarctus. Toutefois, en appliquant cette thérapeutique, on n'arrive pas à supprimer les infarctus itératifs (ce qui est compréhensible, car le processus athéroscléreux peut évidemment progresser durant la période du traitement) et les complications thrombotiques. Stephens (1954) en prescrivant les anticoagulants sur une longue durée a observé des hémorragies mineures dans 20 % des cas et majeures dans 7 %. Ce pourcentage des complications hémorragiques dans un traitement anticoagulant prolongé oblige à considérer que cette médication n'est pas indiquée pour les hypertendus, tout au moins si la tension est élevée (car alors, par suite d'une modification de la trophicité des fins vaisseaux, la perméabilité de ceux-ci s'altère et une tendance aux hémorragies apparaît). Or, comme l'association de l'athérosclérose (surtout coronarienne) à l'hypertension est très fréquente, le nombre des malades passibles d'un traitement anticoagulant prolongé diminue naturellement en proportion. Wright et coll. estiment de même nécessaire de s'abstenir d'anticoagulants dans la fibrillation auriculaire (pour éviter qu'ils ne ramollissent les thrombus formés parfois dans les auricules et suscitent ainsi une embolie).

Le traitement anticoagulant présente un aspect fâcheux : une fois qu'on a terminé la cure, la tendance aux thrombo-embolies semble empirer. Pour leur prophylaxie il est recommandé de cesser la prise des anticoagulants graduellement, après une période transitoire durant laquelle on les donne à doses décroissantes et pas tous les jours.

Glueck, Rider et Wasserman (1956) se sont livrés à des comparaisons significatives des trouvailles anatomopathologiques faites chez les malades atteints d'infarctus du myocarde et recevant ou non des anticoagulants. Il s'est avéré que le traitement anticoagulant ne supprime pas l'extension de l'infarctus du myocarde ou la formation de nouvelles thromboses coronariennes (par progression du processus athéroscléreux). L'importance incontestable de la thérapeutique anticoagulante dans la prévention des complications thrombo-emboliques était de plus mise en évidence (dans le groupe des malades soignés aux anticoagulants, 7 cas sur 53, dans le groupe non traité, 16 cas sur 42).

Keys, Drake (1956) ont comparé un groupe de 186 malades ayant subi un infarctus et traités par des moyens divers au cours de la période antérieure à l'usage d'anticoagulants (1940-1946) à un groupe de 71 malades ayant reçu un traitement anticoagulant prolon-

gé ; la différence s'est avérée frappante : la survie dans le groupe traité aux anticoagulants était en moyenne de 24 ans (!), alors que dans le groupe témoin elle n'était que de 7 ans. A propos de ces observations on peut, toutefois, objecter que les issues des infarctus du myocarde étaient autrefois plus fâcheuses que maintenant, aussi la comparaison de données se rapportant à des périodes aussi éloignées l'une de l'autre n'est pas suffisamment probante.

La pratique des cliniciens soviétiques (Kouchélevski, Loukomski, 1961) est en faveur du traitement anticoagulant, grand succès de la thérapeutique de l'infarctus du myocarde assurant la diminution de la létalité et du nombre des complications thrombo-emboliques.

Héparine

Dès 1892, Schmidt avait obtenu à partir du tissu hépatique un produit capable d'inhiber la coagulation du sang. Puis, en 1918, Howall et Holt tiraient l'héparine du foie. Il s'est avéré par la suite que l'héparine se forme non seulement dans le foie mais aussi dans les reins, les poumons, les parois vasculaires ; sa synthèse est liée à l'activité des mastocytes, une certaine relation existe en effet entre le taux de l'héparine et la quantité de mastocytes dans tel ou tel tissu (Holmgren et Wilander, 1937). Par sa structure, l'héparine est un mucopolysaccharide soufré. Son action anticoagulante n'est pas entièrement tirée au clair : il se peut qu'elle consiste à exclure la thrombine du processus de coagulation en inhibant l'action de la thromboplastine (O'Brien, 1960) ou la transformation de la prothrombine en thrombine (Nikolaéva, 1950). Le sang, les globules rouges et les thrombocytes contiennent des inhibiteurs de l'héparine (Balouda et Gorbounova, 1959). En 1960, les travaux de Poller ont établi l'action antihéparinique du sérum humain.

L'usage clinique de l'héparine dans l'athérosclérose s'est avéré très prometteur et fort varié. Premièrement, nul doute que l'héparine agisse comme un anticoagulant rapide. Toutefois, ses propriétés anticoagulantes ne se sont pas avérées plus sûres que celles des composés de la coumarine. Ainsi, suivant les données de Eastman, Cook et d'autres (1957) la mort par infarctus aigu du myocarde survenait parmi les malades non traités aux anticoagulants dans 28,8 % des cas (non compris les cas de mort au cours des premières journées), parmi les malades ayant reçu de la dicoumarine, dans 16,1 %, et chez ceux qui avaient été traités à l'héparine et à la dicoumarine, dans 20,9 %. D'ailleurs, les auteurs font cette réserve que dans le groupe des malades non traités aux anticoagulants, ce sont les formes graves qui prédominaient et que, par conséquent, ils ne jugent pas possible de tenir compte de la différence dans les issues de la thérapeutique suivie. L'usage précoce de l'héparine n'a pas

influé sur la fréquence des complications thrombo-emboliques en comparaison du groupe des malades ayant reçu de la dicoumarine sans héparine.

Pourtant, la pratique des chirurgiens et des gynécologistes ne permet pas de sous-estimer l'importance de l'héparine en tant qu'anticoagulant. Il faut reconnaître juste l'usage de l'héparine dans la période précoce de la thrombose coronarienne (de même que des thromboses d'autres artères dans un contexte athéroscléreux) ; le mieux est de prescrire l'héparine à la dose de 5 000-10 000 unités par voie intraveineuse ou intramusculaire deux ou trois fois par 24 heures pendant les 2-3 premiers jours qui suivent le début de la maladie ; par la suite, on passe au traitement par les dérivés coumariniques.

Deuxièmement, nul doute que l'injection d'héparine améliore la circulation coronarienne. Son action sédative est stupéfiante. Il y a assez longtemps déjà on a constaté l'effet thérapeutique de l'héparine dans les formes graves d'angine de poitrine résistant à la trinitrine (Graham, Lyon et Gofman, 1951 ; Beaumont, Coblentz et Lenègre, 1952 ; Djördjewic, 1952 ; Ferrero, 1953 ; Gilbert-Quaraltó, 1954). On a observé aussi une amélioration des indices électro et ballistocardiographiques. Les plus significatives en ce sens sont les données obtenues par Engelberg (1956). Cet auteur prescrivit aux angineux athéroscléreux 200 mg d'héparine par voie sous-cutanée deux fois par semaine pendant 2 ans ; le groupe témoin reçut un placebo. Parmi les 105 malades traités à l'héparine, on observa 3 cas d'infarctus avec issue fatale, 3 cas d'infarctus non mortel, 2 cas d'apoplexie cérébrale d'évolution légère. Parmi les 117 malades du groupe témoin on observa dans le même temps 32 cas d'infarctus (dont 18 avec issue fatale) et 4 cas d'apoplexie (dont 2 mortelles). Ces données posent la question d'une application plus large de l'héparinothérapie prolongée dans l'athérosclérose.

Il faut signaler que les anticoagulants coumariniques exercent également un effet sédatif mais plus faible. Ainsi Gordin (1953) a observé l'action analgésiante de la dicoumarine dans l'angine de poitrine et l'explique par la propriété qu'a ce produit de dilater les coronaires. L'effet analgésique de divers anticoagulants (dicoumarine, pelentan ou néodicoumarine, héparine) a été observé par Kouchélevski (1956) dans les cas d'angines graves où les autres moyens étaient inefficaces. Il est vrai qu'on a affirmé que cet effet était en grande partie dû à l'influence psychothérapeutique des nouveaux produits. Mais cela est douteux.

Ponomareva (1959) a prescrit l'héparine par voie intraveineuse à 35 angineux (généralement dans la période des douleurs) ; l'état du cœur était sous contrôle de l'électro et de la ballistocardiographie. L'auteur a obtenu des résultats permettant de parler de l'action vaso-dilatatrice de l'héparine ; les phénomènes angineux s'atténuaient.

Les données rassemblées par Kuo et Joyner (1957) concernant l'influence de l'héparine sur l'angine de poitrine présentent de l'intérêt. Chez les athéroscléreux coronariens on constate parfois des accès angineux quelques heures après l'absorption de graisse. Ces accès sont étroitement liés à la lipémie alimentaire survenant alors. Si au moment des crises d'algies rétrosternales on injecte à ces malades de l'héparine (à raison de 5-25 mg par voie intraveineuse), dans la plupart des cas les douleurs disparaissent rapidement et totalement. Les signes électrocardiographiques d'insuffisance coronarienne aiguë s'effacent également. Comme l'ont montré les analyses du sang, après l'injection d'héparine le plasma précédemment trouble s'éclaircit et le taux des acides gras diminue, de même que l'étendue des zones lipidiques sur l'électrophorégramme. Ces données montrent que la surcharge alimentaire de graisse et la lipémie peuvent chez les coronariens provoquer l'angine de poitrine.

Troisièmement, l'héparine agit incontestablement sur le processus athéroscléreux dans la partie de sa pathogénie liée aux lipides, somme nous l'avons déjà dit.

Fibrinolysine

Dès 1893, Dastre établissait pour la première fois qu'il était possible de dissoudre des caillots sanguins par une substance protéolytique du sang qu'il appela *fibrinolysine*. Puis Morawitz (1906) démontra le caractère fermentatif de la dissolution des caillots. Chez les personnes et les animaux sains le sang est dénué de pouvoir fibrinolytique (Astrup, 1956, et d'autres) étant donné que la substance qui en est responsable se trouve inactivée (profibrinolysine ou plasminogène, appartenant aux globulines sanguines) ; elle devient active sous l'influence d'agents divers (trypsine, fibrinokinase, streptokinase, urokinase, etc.). La fibrinolysine lyse le fibrinogène ou la fibrine des caillots sanguins. On sait qu'il existe des inhibiteurs de la fibrinolysine : les antifibrinolysines contenues dans les thrombocytes (Hume, 1958), ainsi que dans différents extraits tissulaires de la rate, du foie, des poumons (Andréenko, 1960). Il est possible que l'antifibrinolysine soit liée aux β-lipoprotéines (Greig, Runde, 1957). On a établi que le développement d'une thrombose coronarienne s'accompagne d'une intensification de l'activité antifibrinolytique (De Leon et coll., 1960). Le pouvoir fibrinolytique du sang est accru lors d'un travail musculaire ; le jour, elle est plus forte que la nuit (Fearnley, 1960) ; la consommation de graisse, de beurre, de jaunes d'œuf entraîne la diminution non seulement de la coagulabilité sanguine mais aussi de la fibrinolysine (Scott et Thomas, 1957 ; McDonald, Fullerton, 1958).

Les travaux de Kommerel et Berger (1958) ont montré que l'absorption d'aliments gras s'accompagnait aussi d'une baisse de l'héparinémie. Selon ces auteurs, le lien entre l'athérosclérose et la

consommation excessive de graisse réside précisément dans ces variations de la coagulabilité sanguine. Des auteurs indiens (Srivastava, Chakravarty, Laudi, 1957) ont noté chez les lapins une baisse du pouvoir fibrinolytique du sang à mesure du développement de l'athérosclérose cholestérolique.

D'après les données de Koudriachova et de Tchazov, la formation d'un thrombus dans l'organisme sain s'accompagne d'une réaction anticoagulante « dont l'expression humorale est une augmentation notable de l'héparinémie et de l'activité fibrinolytique » (Tchazov). La désagrégation spontanée du thrombus dans la coronaire provoquée chez le chien par l'introduction de thrombine est représentée sur les fig. 83 et 84. Comme nous l'avons vu plus haut, dans l'athérosclérose expérimentale on signale l'inhibition des mécanismes défensifs anticoagulants et thrombotiques.

La question a également été étudiée en clinique. La plupart du temps aux stades plus avancés de l'athérosclérose, on observe une baisse de l'activité héparinique et fibrinolytique du sang. Par conséquent, l'athérosclérose, tout au moins dans sa forme prononcée, est caractérisée par un affaiblissement des processus anticoagulants et fibrinolytiques. Ce phénomène peut s'expliquer par des altérations de la paroi vasculaire athérosclérosée, par la diminution des éléments cellulaires élaborant l'héparine (héparinocytes) comme le propose Astrup (1960) ; l'activité fibrinolytique du sang est également fonction des éléments réticulo-endothéliaux, de l'intima entre autres.

Durant les premières heures du développement d'un infarctus du myocarde on observe, suivant les données de Tchazov, Nicolaéva et Kojevnikova, une augmentation de l'héparine et de l'activité fibrinolytique du sang, expression probable de la réaction anticoagulante défensive. Cette réaction compensatrice, cependant, s'atténue bientôt entraînant la baisse rapide des deux facteurs anticoagulants du sang, ce qui impose de les renforcer par un moyen thérapeutique.

Pour stimuler l'activité fibrinolytique et provoquer la dissolution d'un caillot frais, il existe deux procédés : ou bien injecter dans le sang des substances telles que l'acide nicotinique (Weiner et coll., 1959), l'urokinase (Mohler et coll., 1958), la streptokinase (Johnson et McCarty, 1960), qui stimulent la transformation de la profibrinolysine en fibrinolysine active, ou bien injecter cette dernière. Après de nombreuses expériences, on a trouvé les produits utilisés actuellement en thérapeutique clinique. On avait pratiqué avec succès d'abord contre les thrombophlébites (Carrol, 1957), puis contre les thromboses (en particulier des vaisseaux cérébraux) et embolies de localisation diverse (Cliffton, 1959) l'injection de ces préparations au cours de toutes premières journées. Dans la thrombose coronarienne, on obtenait pour commencer des résultats insuffisamment encourageants. Ainsi, en 1960, Richter fit part de

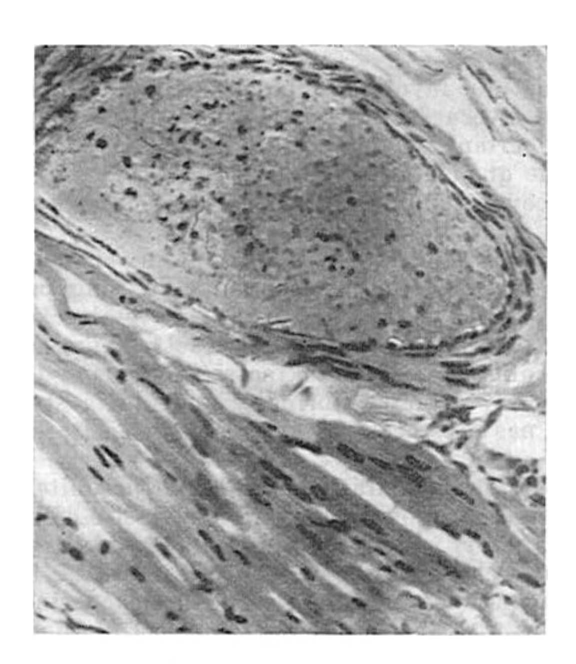


Fig. 83. Formation d'un thrombus dans la coronaire d'un lapin atteint de lipoïdose 6 jours après administration de thrombine et de pituitrine



Fig. 84. Résorption d'un thrombus frais dans une coronaire

l'effet thérapeutique favorable d'une injection de thrombolysine lors d'infarctus de myocarde. En 1962, Richter et coll. publiaient des données se rapportant à l'emploi du produit dans 116 cas d'infarctus d'où il découle qu'il n'a pas été noté entre ce groupe et le groupe témoin (ne recevant que des anticoagulants) de différence dans l'évolution de la maladie.

Pourtant l'injection de thrombolysine aux malades agit incontestablement sur les facteurs coagulants du sang par diminution du fibrinogène et de la prothrombine (Jung et Duckert, 1960). Le même effet est obtenu par l'injection d'activateurs de la fibrinolysine, en particulier de la streptokinase (Donaldson, 1960 ; Gross et coll., 1960). Les propriétés fibrinolytiques de la streptokinase ne sont pourtant pas plus accusées que celles de la fibrinolysine (Ambrus, 1962).

La fibrinolysine, préparation soviétique produite, en 1960, au laboratoire dirigé par Koudriachov à l'Université d'Etat de Moscou (Andréenko), a été administrée à des malades de l'Institut de Thérapeutique par Tchazov avec un bon effet curatif. L'injection de fibrinolysine (combinée à de faibles doses d'héparine) est surtout efficace dans les thromboses des vaisseaux périphériques, les embolies de l'artère pulmonaire, les thrombophlébites. Dans 80 cas d'infarctus du myocarde, la fibrinolysine (à la dose de 14 000-25 000 unités associées à 10 000-15 000 unités d'héparine) en goutte-à-goutte intraveineux s'est avérée efficace à condition de l'injecter dès les 24 heures qui suivent l'état angineux. Chez les malades auxquels le produit était injecté plus tard, dans la deuxième journée par exemple, l'effet était incertain. On constata avant tout la cessation rapide des douleurs (même quand elles n'étaient pas jugulées par les narcotiques) ; dans plusieurs cas (15) on observa sur l'électrocardiogramme la disparition des signes d'insuffisance coronarienne aiguë qui avait amené les malades à l'Institut. Ainsi, les symptômes caractéristiques de l'infarctus aigu du myocarde, tels que leucocytose élevée, accélération de la sédimentation, le taux accru des transaminases sanguines, étaient moins prononcés dans le groupe traité à la fibrinolysine que dans le groupe témoin ; dans 7 cas d'infarctus aigu le taux des transaminases resta même dans les limites normales. A l'examen des indices caractérisant l'état du myocarde (débit/minute du rhéogramme), le tableau s'est avéré plus favorable pour le groupe des malades traités à la fibrinolysine que pour le groupe témoin (*Tableau 10*). Le produit ne suscita aucun effet secondaire chez nos malades ; il était injecté soit en une, soit en deux fois, la deuxième le lendemain. Il y eut 11 cas d'issue fatale (sur 80 patients soignés à la fibrinolysine), pour 4 décédés l'injection du produit associé à l'héparine avait eu lieu le deuxième jour ; à leur autopsie, on trouva une thrombose coronarienne. Chez les autres morts, ceux auxquels le traitement avait été appliqué dès le premier jour, on ne découvrit que dans 2 cas des

Tableau 10

Indice de la capacité contractile du myocarde chez les malades atteints d'infarctus

Malades ayant reçu de la fibrinolysine et de l'héparine				Malades n'ayant reçu que de l'héparine			
Patient	Age	Indice hémodynamique	Débit/minute	Patient	Age	Indice hémodynamique	Débit/minute
A-ov	62	2,6	5,628	D-ev	57	1,5	3,125
Chtch-o	62	1,6	4,621	N-ev	59	1,5	2,853
T-ov	60	1,6	6,98	Z-in	66	1,5	3,771
A-in	45	2,0	5,68	G-m	60	1,5	2,232
O-va	58	2,0	4,176	I-in	60	1,6	2,975
B-d	69	2,2	4,465	K-aïa	53	1,4	5,407

thrombus dans les coronaires (la cause de décès était un collapsus cardiogène grave).

Ainsi, le traitement à la fibrinolysine (et à l'héparine) a pour objet principal la dissolution d'un caillot frais et ne résout pas les autres aspects de la lutte contre cette grave affection.

Sédatifs et vaso-dilatateurs

Parmi les produits examinés plus haut certains, comme nous l'avons vu, possèdent déjà un pouvoir sédatif et vaso-dilatateur : ce sont les anticoagulants, l'acide nicotinique, etc.

Chacun sait qu'en cas d'accès douloureux dans l'athérosclérose (principalement coronarienne) on recourt à la morphine, au promédol et autres produits similaires ; quelquefois, ils jugulent un grave accès angineux et empêchent ainsi la formation d'un infarctus. Nous avons utilisé avec succès comme moyen sédatif dans l'état angineux l'inhalation de protoxyde d'azote. Il est possible que la sensation de douleur crée un état de « stress » favorisant le développement d'une insuffisance circulatoire dans la région athérosclérosée correspondante ; la disparition des douleurs améliore cette circulation. En ce qui concerne les produits vaso-dilatateurs, le mécanisme de leur effet dans l'athérosclérose n'est pas encore éclairci.

Est-ce que des vaisseaux fortement athérosclérosés, aux parois rigides, rétrécis par des plaques et des masses thrombotiques peuvent se dilater sous l'influence d'agents pharmacologiques ? Cela est douteux. C'est seulement aux stades initiaux de l'athérosclérose quand prédominent les altérations hyperplastiques qu'on peut espérer quelque influence des vaso-dilatateurs sur les artères atteintes. La prescription de remèdes vaso-dilatateurs doit être fonction

principalement de leur action sur le réseau vasculaire intéressé et pas seulement sur la partie sclérosée des vaisseaux. On peut admettre que certains dilatent la lumière du territoire artériel correspondant par affaiblissement de sa contraction tonique continue, d'autres par suppression du spasme, d'autres encore par ouverture des capillaires et précapillaires.

Souvent, la circulation de l'organe athérosclérosé est améliorée non par l'effet vaso-dilatateur exercé sur le système artériel de cet organe mais par suite d'une action générale sur tous les autres territoires vasculaires (ainsi, quand prend fin le rétrécissement des artères rénales, la levée du syndrome hypertensif s'ensuit ainsi que l'amélioration de la circulation dans le myocarde, le tissu cérébral, etc.). La thérapeutique à base d'hypotenseurs est liée intimement à l'effet vaso-dilatateur quand il s'agit d'athérosclérose associée à l'hypertension artérielle. Si la tension artérielle n'est pas élevée, l'action vaso-dilatatrice hypotensive peut grandement compromettre l'amendement de la circulation dans les organes athérosclérosés (ainsi, une forte diminution de la tension diastolique lorsque de vastes territoires périphériques se dilatent est défavorable à l'irrigation sanguine du cerveau et du cœur, et pour ce dernier d'autant plus qu'il reçoit sa nutrition principalement durant le diastole). Il faut ajouter à tout ce que nous venons de dire que les divers vaso-dilatateurs n'exercent pas une influence identique sur les artères des différentes régions. Ainsi, les vaisseaux du cœur, du cerveau et des reins réagissent différemment à de mêmes produits (aux purines par exemple).

Il est possible que certains vaso-dilatateurs agissent seulement sur les éléments neuromusculaires des parois vasculaires, d'autres, sur les centres vaso-moteurs ou les appareils nerveux intermédiaires, d'autres encore, sur les maillons humoraux et d'autres enfin exercent une action mixte. En fait, les blocages ayant pour objectif la dilatation de tel ou tel lit artériel dans l'athérosclérose sont inséparables d'une thérapeutique vaso-dilatatrice.

Parmi les vaso-dilatateurs, ceux qui ont le plus d'importance pratique sont les *nitrites* : trinitrine et autres. Ordinairement, mais malheureusement pas toujours, la *trinitrine* jugule l'accès angineux. Selon Master et d'autres (1951), les douleurs sont calmées chez 79 % des malades. Chtchipkova (1952) a étudié par la méthode électrocardiographique la réaction du cœur à la trinitrine et observé dans une partie des cas une « dynamique négative ». Certains malades se plaignent que tout en levant les douleurs angineuses, la trinitrine provoque des bourdonnements et des afflux de sang à la tête, des céphalées ; il est possible que ces plaintes s'expliquent par une action vaso-dilatatrice sur les artères cérébrales. On peut remarquer que dans l'athérosclérose des artères cérébrales, la trinitrine est fort mal supportée. Sa prise stimule l'activité cardiaque, le nombre des contractions cardiaques augmente, ainsi que le dé-

bit systolique. Comme l'ont montré les recherches dynamocardiographiques (Vovsi, Karpman, Khody-Zadé, 1958), l'intensification de la contraction cardiaque après une prise de trinitrine se manifeste par le raccourcissement relatif des phases de contraction des ventricules et d'expulsion du sang. Sous l'influence de la trinitrine, le myocarde effectue un travail plus intense qu'au repos. Dans certains cas, cette exagération de la charge n'est pas compensée par une dilatation de la lumière des coronaires sclérosées sous l'action de la trinitrine et alors la sédation des douleurs ne se produit pas. Selon les données de Schimert (1951) chez les $^3/_4$ des malades, sous l'influence de la trinitrine, à côté d'une chute de la résistance périphérique (par dilatation des vaisseaux) il se produit une diminution du débit systolique et du débit/minute du cœur, ainsi la charge supportée par le myocarde diminue, ce qui peut expliquer l'effet curatif. La trinitrine peut donc avoir une action directe sur la dilatation des coronaires mais encore une action générale sur le système vasculaire. Raab estime que la sédation des douleurs par l'emploi de trinitrine ne dépend pas de la levée du spasme coronarien mais de la diminution de la charge fonctionnelle du cœur. Les observations de Kaliaéva et de A. Miasnikov (1935) obtenues en mesurant la tension artérielle des malades aux artères radiales et digitales attestent que la trinitrine provoque l'hypotonie d'artères périphériques même assez grosses.

D'après les observations de Troubetskoï (Institut de Thérapeutique, 1962), l'action de la trinitrine se manifeste par la dilatation des coronaires non seulement localement mais aussi par voie réflexe (expériences dans les conditions d'isolement humoral du système coronarien). Telles sont aussi les données de Kavérina (1960).

On a introduit récemment dans la pratique un produit d'action prolongée du type trinitrine prescrit par cures, le *nitranol*. (La préparation soviétique est synthétisée à l'Institut de Chimie pharmaceutique au département de Machkovski.) Ce produit suscite dans le cœur isolé de lapins et de cobayes une dilatation des vaisseaux plus forte et plus durable que la trinitrine. On le prend à raison de 0,002 g après manger trois ou quatre fois par jour, 10 à 15 jours de suite. D'après les observations de Zborovski (1958), ce produit donne le meilleur effet thérapeutique chez des hypertendus à sténocardie vaso-motrice ou des angineux dont le mal est d'origine fonctionnelle sans hypertension. Une action médiocre est constatée chez les malades dont la cardiosclérose est prononcée : il est peu efficace contre les douleurs angineuses chez les malades atteints d'infarctus du myocarde.

La *diurétine* et la *théobromine* (bases puriniques) ont une action vaso-dilatatrice lente, aussi ces remèdes ne sont-ils utilisés qu'en cures prolongées d'un mois, quatre à six fois par an. Il semble que ces produits agissent différemment selon les territoires vasculaires. Ainsi, comme vaso-dilatateur rénal la diurétine n'est active qu'à

faibles doses (0,3-0,4 g), alors que sur les coronaires, elle agit à fortes doses (0,8-1 g trois fois par jour). L'action de ces deux vaso-dilatateurs sur les vaisseaux cérébraux est incertaine.

L'influence de la *caféine* est encore plus individuelle. Nul doute que la caféine détermine une certaine amélioration de la circulation dans les artères cérébrales (la preuve en est qu'après absorption de caféine, les céphalées cessent, la somnolence disparaît faisant place à un sentiment de gaieté de vivre, à un besoin d'activité psychique, etc.). On sait qu'après une forte dose de caféine on ressent une pulsation dans la tête et dans les oreilles qui témoigne d'un renforcement du débit pulsatoire dans les artères cérébrales. Il est possible que la caféine agisse aussi directement sur les cellules corticales (en stimulant le processus d'excitation, selon Pavlov), et probablement dans le même sens sur les coronaires (à quoi est due en partie l'exagération de la systole cardiaque). Dans l'athérosclérose la prescription de caféine en cas d'insuffisance coronarienne exige une certaine prudence. Cela est surtout vrai pour les hypertendus ou ceux qui ont tendance à l'hypertension : dans cette maladie la caféine est mal supportée, elle augmente la tension, ce qui crée une charge supplémentaire pour le muscle cardiaque et, par conséquent, des conditions qui aggravent la disproportion entre les besoins accrus du myocarde en apport sanguin et la capacité amoindrie du système coronarien sclérosé.

L'*euphylline* (*aminophylline*), autre dérivé purinique, que l'on peut prescrire par voie intraveineuse, présente aussi un intérêt incontestable. En nous fondant sur nos observations personnelles, nous nous rallions à l'opinion de nombreux cliniciens qui estiment que l'euphylline joue un rôle positif dans l'insuffisance coronarienne. Signalons que certains auteurs américains (Gold, Kwitt, Otto, 1937), comparant l'action de l'euphylline et celle des placebos dans le syndrome angineux, n'ont pas relevé de différence notable. Signalons de même que l'injection intraveineuse d'euphylline aux coronariens déclenche parfois des phénomènes désagréables : aggravation de l'angine de poitrine, anomalies de l'électrocardiogramme, fibrillation auriculaire, bigéminisme et même issue fatale.

L'action vaso-dilatatrice de l'euphylline sur les coronaires a été établie expérimentalement par l'augmentation du débit cardiaque. Il est toutefois possible que l'augmentation partielle du débit coronarien sous l'effet de l'euphylline dépende de la stimulation des contractions cardiaques (Boyer, Green, 1941). Wiggers et Green (1936) n'ont pas relevé sous l'influence de l'euphylline d'amélioration de la circulation dans la zone ischémiée du myocarde.

Méchtchérikova, Sloutski, Khody-Zadé et Ketchker (1957) en se fondant sur leurs observations estiment que l'euphylline est contre-indiquée lors de troubles neurovégétatifs accusés : tendance à la tachycardie paroxystique, à l'extrasystole, forte labilité émotionnelle.

Le problème de l'influence de l'euphylline sur les autres territoires vasculaires offre pareillement de l'intérêt. Kogan et Zlotchevski (1958) notent que l'euphylline possède un effet particulier sur la petite circulation. C'est également un diurétique, surtout en injection intraveineuse. Elle agit par l'augmentation de la filtration glomérulaire comme par la diminution de la réabsorption tubulaire (Sloutski, 1957, et d'autres).

La *papavérine* qui possède, à ce qu'on croît, une action antispasmodique est fort répandue dans la pratique. Quant à nous, nous n'avons pu jusqu'à présent nous persuader de la réalité de cet effet sur les malades étant donné qu'ordinairement la papavérine est prise associée à d'autres médicaments. Dans ses expériences, Kissina (1958) a démontré l'augmentation marquée de la vitesse du débit cardiaque coronarien sous l'influence de la papavérine.

Suivant les données d'Anitchkov et coll., l'action vaso-dilatatrice du *dibazole* est également indubitable et ce produit mérite qu'on l'utilise dans l'athérosclérose coronarienne et cérébrale, surtout dans l'hypertension artérielle.

Récemment, Zakoussov a proposé un nouveau vaso-dilatateur, la *chloracyzine*. Les observations faites à l'Institut de Thérapeutique sur des athéroscléreux coronariens et angineux ont montré que dans certains cas ce produit met fin aux crises d'angine et que cela coïncide avec l'amélioration des données électrocardiographiques.

Dans l'athérosclérose, depuis plusieurs années pour dilater les vaisseaux, on utilise des *ganglioplégiques*. Ceux d'entre eux qui agissent sur le système sympathique sont surtout efficaces quand l'athérosclérose est associée à l'hypertension artérielle. Ils ont également une certaine importance dans le traitement de l'athérosclérose périphérique sans hypertension, lors de claudication intermittente par exemple. Ils agissent pareillement au blocage novocaïnique du sympathique. Dans l'insuffisance coronarienne, on s'abstient ordinairement d'utiliser des sympatholytiques, bien que selon la théorie développée par Raab et d'autres auteurs sur le rôle du facteur sympatho-adrénalinique dans la pathogénie de l'insuffisance coronarienne, il faudrait plutôt s'attendre à des résultats positifs.

Depuis plusieurs années, en Union Soviétique on utilise pour le traitement de l'athérosclérose coronarienne un nouveau ganglioplégique, le *gangléron*. Ce produit synthétisé, en 1950, au laboratoire dirigé par Mndjoïan (Erevan) est un chlorhydrate d'ester diéthylaminopropylique de l'acide para-isobutoxybenzoïque. Comme l'ont montré les travaux d'Akopian (1954), Mikhelson et Savinski (1955), Mirzoïan (1959) et d'autres, le gangléron bloque les récepteurs H de la choline sans toucher aux récepteurs M. Agissant principalement sur les ganglions du parasympathique (à la différence des produits du type pentamine ou hexonium), il atténue la conduction des influx également dans les ganglions sympathiques. Bien que

faible, l'action hypotensive du gangléron donne lieu de l'expérimenter dans la maladie hypertensive, sans grand effet thérapeutique d'ailleurs. Son action curative dans la maladie ulcéreuse s'est avérée plus prononcée. Alexanian (1959) a montré expérimentalement que le gangléron dilate les vaisseaux coronariens. Davidovski (1957) faisait part de ses effets curatifs dans l'angine de poitrine. L'auteur obtenait de bons résultats : chez 65 % des malades, les accès cessaient ou s'atténuaient, et dans 31 % des cas devenaient plus rares ; les douleurs étaient moins fréquentes et moins intenses. Le gangléron n'agissait pas sur le rythme cardiaque ; la tension artérielle diminuait faiblement ou restait invariable. Quant à l'électrocardiogramme, il montrait une dynamique positive. L'action curative du gangléron s'avérait assez durable. De nombreuses communications présentées à la Conférence spéciale, qui eut lieu à Erevan en 1958, il ressort que la valeur de ce médicament a été confirmée par la plupart des cliniciens. Réchétova (1959) a démontré par ballistocardiographie que chez les athéroscléreux coronariens, 30 minutes après une prise unique de gangléron, on observe une certaine augmentation de l'amplitude des ondes du complexe systolique et l'allongement de la diastole ventriculaire.

Quand l'athérosclérose est associée à l'hypertension artérielle, on utilise encore comme hypotenseur un dérivé du *Rauwolfia serpentina*, *serpasil* ou *réserpine*. Son emploi soulève certaines remarques. Il ne fait nul doute qu'il exerce un très grand effet curatif dans la maladie hypertensive surtout aux stades de début. Or, la lutte contre l'hypertension est un important facteur de la prophylaxie de l'athérosclérose ; de ce point de vue il est d'autant plus indiqué dans l'athérosclérose qu'il fait légèrement baisser le taux du cholestérol sanguin, comme l'a montré Kramer (Institut de Thérapeutique, 1959). Mais en même temps, en tant que moyen vagotrope, la réserpine (serpasil) peut provoquer la constriction des coronaires en cas d'angine de poitrine. Aussi dans les troubles coronariens manifestes, son emploi exige-t-il une certaine prudence. Toutefois, comme le montre l'expérience de l'Institut de Thérapeutique (Zamyslova, 1959), dans la maladie hypertensive associée à une insuffisance coronarienne légère, les dérivés du *Rauwolfia serpentina* ont généralement un effet satisfaisant et n'entraînent pas l'aggravation mais plutôt la sédation des douleurs angineuses.

Une forte baisse de la tension artérielle est indésirable dans l'athérosclérose coronarienne et cérébrale, il faut rechercher une action hypotensive progressive. Une chute brusque et importante de la tension artérielle, surtout diastolique, est alourdie d'une aggravation de la circulation coronarienne et cérébrale, ceci surtout chez les malades qui supportent bien leur tension artérielle élevée, mais stabilisée.

L'important dans l'athérosclérose est d'abaisser l'excitabilité du système nerveux des malades. A cette fin on emploie communé-

ment des *sédatifs* : bromure, valériane, phénobarbital, et des *somnifères* : amobarbital, nembutal, barbital-sodium, etc. S'il n'est pas recommandable de prescrire à des coronariens une narcothérapie médicamenteuse prolongée, il n'en est pas moins très souhaitable de renforcer et de prolonger le sommeil habituel. De plus, les moyens qui renforcent les processus d'inhibition des zones supérieures du système nerveux entraînent, dans la pathogénie de l'athérosclérose, des modifications, de notre point de vue, positives de la sphère endocrinienne et des processus du métabolisme (entre autres, du métabolisme des lipides et des lipoprotéines).

Traitement de l'insuffisance circulatoire

L'*insuffisance circulatoire* dans l'athérosclérose survient lors de troubles coronariens : a) dans l'infarctus du myocarde (aigu ou subaigu) ; b) dans les lésions cicatricielles en foyers du myocarde et l'anévrisme du cœur, conséquence de l'insuffisance coronarienne (principalement de l'infarctus du myocarde) ; c) dans les altérations dystrophiques évoluant lentement, les petits foyers de myomalacie et de nécrose et la dégénérescence scléreuse du myocarde qui s'ensuit (cardiosclérose) ; d) dans la surcharge prolongée du myocarde hypertrophié survenant la plupart du temps quand l'athérosclérose s'associe à l'hypertension artérielle ; e) dans la fibrillation auriculaire sur fond de cardiosclérose. Tant que ne se produisent pas de lésions du myocarde telles qu'altérations athéroscléreuses de l'aorte ou d'autres territoires vasculaires importants, la sténose athéroscléreuse des coronaires par elle-même ne s'accompagne pas d'insuffisance cardiaque.

Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque de l'athérosclérose un rôle important revient, il va de soi, aux procédés examinés plus haut qui améliorent la circulation coronarienne : administration systématique de vaso-dilatateurs, blocages de divers types (ou action sur les appareils nerveux vaso-moteurs), méthodes chirurgicales rétablissant la circulation du myocarde, moyens divers atténuant ou supprimant l'hypertension artérielle, facteur important qui aggrave ou entretient l'insuffisance cardiaque dans l'athérosclérose.

Faisons remarquer que les mesures générales de lutte contre l'insuffisance cardiaque chez les athéroscléreux ne se distinguent pas en principe des mesures prises lors d'autres formes d'insuffisance cardiaque (affections valvulaires, myocardites, etc.) ; le malade doit être alité, dans les formes légères il faut limiter les efforts physiques, assurer son calme psychique, améliorer son sommeil, lui prescrire un régime de « décharge » (et dans les formes graves de décompensation, des jours de diète lactée ou fruitée ou la cure de Karell). S'il s'agit d'un infarctus du myocarde, un alitement rigoureux est nécessaire au moins pendant le premier mois, mais il

ne faut pas exagérer. Nous estimons injustifiée la pratique de l'immobilisation dans la même position pendant de nombreuses semaines. Outre le fait que cet état paralysant a une action déprimante sur les malades, on ne sait à quel point l'immobilité complète est utile pour la circulation. Des mouvements passifs ou de légers mouvements actifs des bras, de la tête, des jambes et même du corps sont tout à fait admissibles dès les premiers jours qui suivent l'infarctus. Le problème de la durée de l'alitement dans l'infarctus aigu du myocarde est controversé par les cliniciens. Parmi les cardiologues américains on observe ces dernières années une tendance à diminuer cette période de repos au lit et à recommander un régime de mouvements dosés (Levine et Zown, 1952 ; Beckwith, 1954). Mais nous avons plus haut mentionné des données expérimentales qui révèlent l'importance des efforts physiques dans le renforcement de l'infarcissement du myocarde ; on connaît aussi bon nombre d'exemples cliniques de formation de nouveaux foyers d'infarctus due à un passage prématuré à des efforts musculaires violents. Par conséquent, il faut s'en tenir dans cette question à une prudence raisonnable et ne permettre les mouvements qu'en présence d'indications précises : a) lorsque les accès angineux ou post-infarctoïdes sont terminés ; b) lorsqu'il n'y a plus d'altérations dynamiques de l'électrocardiogramme (quand il est stabilisé) ; c) en l'absence d'insuffisance cardio-vasculaire ; d) lorsque la composition morphologique et biochimique du sang est revenue à la normale.

La *digitale*, ses dérivés et ses succédanés sont la médication de choix contre l'insuffisance cardiaque causée par l'athérosclérose coronarienne, de même que dans ses autres formes. Selon l'opinion générale, la digitale agit principalement quand l'insuffisance cardiaque est due au surmenage du myocarde hypertrophié. On suppose que dans ces conditions s'accumulent en abondance dans le muscle cardiaque des produits métaboliques de « fatigue » qui sont « neutralisés » ou liés par la digitale. En cas de surmenage du myocarde normal ou atrophié, cette accumulation ne se produit pas dans une aussi grande mesure et alors la digitale n'agit pas ou beaucoup plus faiblement. On comprend donc que le meilleur effet de la médication digitalique dans l'athérosclérose soit observé en cas de décompensation du cœur précédemment hypertrophié par une forte hypertension artérielle ou en présence d'une sclérose importante de l'aorte et de ses gros vaisseaux (si le cœur en souffre). Mais un effet favorable est également noté dans la cardiosclérose à grands foyers quand des zones cicatricielles plus ou moins étendues (formées après les infarctus) alternent dans le myocarde avec de vastes secteurs de fibres musculaires fortement hypertrophiées par compensation.

L'effet favorable de la médication digitalique de la défaillance cardiaque dans l'athérosclérose atteste que la déficience de la circulation dans le myocarde n'est pas en elle-même une condition

entravant l'action de la digitale. On peut même supposer qu'en cas d'ischémie se produisent dans le muscle cardiaque des altérations biochimiques analogues à celles qui caractérisent son surmenage. Il ne faut pas oublier en outre que la digitale stimule l'activité cardiaque par renforcement des contractions et ralentissement du rythme, c'est-à-dire par un moyen qui n'exige pas ou seulement peu de stimulation de la circulation dans le myocarde (Lang, 1937).

Il faut également souligner que dans les formes plus ou moins étendues et diffuses des altérations dystrophiques du muscle cardiaque, dans les nécroses en foyers multiples et disséminées, ainsi qu'au stade initial de vastes infarcissements, la digitale et les produits digitaliques n'exercent pas d'influence positive sur la défaillance cardiaque, ce qui ne les empêche pas de se manifester par les aspects négatifs de leur effet pharmacologique (troubles de la conduction par exemple). Dans la cardiosclérose compliquée de fibrillation auriculaire la digitale a pour effet excellent d'inhiber la conduction vers les ventricules des influx de fibrillation venant des oreillettes et donc de supprimer la tachycardie arythmique si épuisante pour le myocarde. La fibrillation même, on le sait, n'est pas éliminée par la digitale.

Pour mettre fin à la fibrillation, on recourt au *chlorhydrate de quinidine*. Cette médication est maintenant recommandée à de plus fortes doses qu'auparavant. Nous préconisons une posologie fractionnée augmentée graduellement : les deux premiers jours 0,2 g cinq fois par jour, puis 3 jours à raison de 0,3 g cinq fois par jour, ensuite 4 jours à raison de 0,4 g cinq fois par jour et les cinq jours suivants une dose de 0,5 g cinq fois par jour ou le maintien de la dose de 0,4 g. Il n'est pas utile de prescrire la quinidine plus de 2 semaines, car le rythme se rétablit ordinairement au cours des 7 à 10 premiers jours. Cette médication peut avoir sur le myocarde une influence défavorable s'exprimant par de la tachycardie, des troubles de la conduction et la menace d'une défaillance cardiaque dont les premiers signes forcent à arrêter ce traitement. Avant de prescrire une cure de quinidine, il y a lieu de faire une digitalisation prolongée, si quelques signes de décompensation se manifestent. S'il n'y a pas de décompensation, on peut instituer une cure de quinidine sans digitalisation préalable, mais après alitement de $1^1/_2$ à 2 semaines et traitement vaso-dilatateur. Dans la cardiosclérose, le rythme sinusal se rétablit plus rarement que dans les cardiopathies rhumatismales et presque exclusivement chez les malades dont la fibrillation auriculaire n'est pas vieille de plus de 2-3 ans.

Dans les formes graves d'athérosclérose coronarienne, accompagnées notamment de formation répétée de foyers de nécrose du myocarde et de développement d'insuffisance cardiaque, la fibrillation auriculaire n'est presque jamais éliminée par la quinidine. Souvent le rythme ne se rétablit que pour une courte période ; il faut, dans ces cas, une nouvelle cure de traitement (aux mêmes

doses ou à des doses plus fortes). Pour supprimer la fibrillation auriculaire, on peut prescrire le *procaïnamide* par voie orale à la dose de 0,5 g cinq ou six fois par jour pendant la même durée que la quinidine. Pour rétablir plus rapidement le rythme, on a recours ces derniers temps à l'injection intraveineuse de chlorhydrate de quinidine ou de procaïnamide, procédé encore rarement utilisé chez nous mais qui mérite notre attention.

Expérimentalement on a démontré qu'il était possible de mettre fin à la fibrillation auriculaire par *défibrillation électrique* (Gourévitch, 1957). De nombreuses observations cliniques confirment l'efficacité de cette nouvelle méthode de traitement, en particulier dans la cardiosclérose (Bogoslovski, 1966).

Dans la forme transitoire (ou paroxystique) de la fibrillation auriculaire il suffit parfois pour faire cesser l'accès de prescrire pour une courte durée de petites doses de quinidine ou de procaïnamide. Ordinairement, la tachycardie paroxystique ne cède pas à la quinidine, mais est supprimée par le procaïnamide dans de nombreux cas, malheureusement, pas tous. Les formes de tachycardie dues au flutter auriculaire sont particulièrement rebelles. La cure de quinidine ou de procaïnamide restant alors souvent inefficace, on est obligé de convertir le flutter en fibrillation en prescrivant la digitale ou la strophantine et de créer ainsi un trouble définitif du rythme, mais le nombre de battements cardiaques est plus réduit et, par conséquent, mieux supporté, ce qui ne surmène pas rapidement le myocarde.

En complément sont prescrites de fortes doses de sels de potassium (Bogolioubov, 1963), ainsi que de cocarboxylase (Bakoumenko, 1964).

Durant le traitement, le malade doit rester alité et doit prendre des vaso-dilatateurs.

Nous administrons la digitale presque exclusivement par voie buccale sous forme de cachets de 0,1-0,05 g trois fois par jour ; dans l'insuffisance cardiaque, la durée de la digitalisation est déterminée par l'effet produit. Si, dans la cardiosclérose avec défaillance cardiaque, la digitale dûment dosée n'exerce pas d'action dès la première semaine, il y a peu de chances d'obtenir un effet positif par la suite ; il convient alors d'interrompre la médication deux semaines au plus après le début de l'administration ; si le traitement s'avère plus ou moins efficace, on le peut poursuivre plus longtemps, jusqu'à ce qu'apparaissent des signes de surdosage ou qu'en cesse l'effet. Dans la fibrillation auriculaire rebelle aux remèdes susmentionnées, de faibles doses de digitale doivent être prescrites pour longtemps, de nombreux mois. L'administration rectale est à recommander en cas de stase veineuse dans les organes abdominaux ou lorsque le produit est mal supporté par voie buccale.

La digitale stimulant le tonus vagal peut dans l'athérosclérose coronarienne exagérer la tendance à l'angine de poitrine ; il est

aussi possible que dans certains cas favorisant les angiospasmes, elle perturbe la circulation sanguine du myocarde. Ceci explique qu'on tende alors à administrer des substances curatives possédant la même propriété de renforcer la contractilité cardiaque, mais qui ne suscitent pas de réactions spasmodiques ou toniques des coronaires. Parmi les glucosides cardiaques, c'est la *strophantine* qui répond le mieux à ces conditions. Son injection intraveineuse est indiquée dans une forte insuffisance circulatoire, un foie cardiaque, la stase veineuse dans le système portal s'opposant à l'absorption intestinale de la digitale et dans les cas d'urgence.

Jusqu'à ce jour, la strophantine est le moyen de choix du traitement d'urgence de l'insuffisance cardiaque. Tout en possédant les propriétés de la digitale (restauration rapide de la structure biochimique et physico-chimique du myocarde surmené), la strophantine agit plus vite (immédiatement après son injection intraveineuse), aussi est-elle irremplaçable dans le cas de défaillance cardiaque aiguë et en particulier d'asystolie aiguë, observée dans l'infarctus du myocarde et s'accompagnant de choc et de collapsus « cardiogène » (c'est-à-dire de chute secondaire de la tension artérielle par déficience du muscle cardiaque). Après injection intraveineuse de 0,25 ou 0,5 ml de solution de strophantine, on note lors d'athérosclérose coronarienne la disparition rapide des anomalies ballistocardiographiques ; le débit cardiaque augmente. Comme nous l'avions déjà observé voici longtemps, immédiatement après l'injection intraveineuse de strophantine, le pouls ralentit, la circulation sanguine auparavant très ralentie s'accélère. Cela illustre le fait connu que ce produit atténue ou supprime même les signes d'insuffisance cardiaque. La strophantine a plus d'action que la digitale et agit non seulement quand la fonction du myocarde est affaiblie par sclérose diffuse mais aussi en présence d'altérations dystrophiques et nécrotiques étendues.

Mais ce qui distingue surtout la strophantine de la digitale, c'est qu'elle n'a pas de tendance à exagérer la constriction des coronaires. A de rares exceptions près, la strophantine ne provoque pas et n'aggrave pas l'angine de poitrine. Dans l'athérosclérose coronarienne, cette propriété est évidemment très précieuse.

Il est préférable d'injecter la strophantine non pas à raison d'une fois par jour, comme on le pratique encore actuellement, mais à faibles doses (0,25 mg) répétées deux ou trois fois par jour (car l'action de ce produit dure 4-5 heures).

On ne recommandera pas de prescrire la strophantine dans tous les cas d'infarctus du myocarde ou de cardiosclérose, mais seulement quand les malades présentent des symptômes d'insuffisance de la contractilité du myocarde se traduisant par tachycardie, dyspnée, cyanose, hépatomégalie, œdèmes, etc. Souvent, la strophantine produit un effet thérapeutique surprenant dans le pseudo-asthme car-

diaque, dans l'hypostase ou l'œdème pulmonaire. L'injection de strophantine peut y être associée à une saignée (300-500 ml). Une chute brutale de la tension artérielle (dans l'infarctus du myocarde par exemple) n'est pas en elle-même une contre-indication à l'emploi de strophantine, car elle peut être due à une diminution de la force de propulsion du muscle cardiaque.

Dans les cas où l'hypotension et le collapsus se rattachent à l'insuffisance vasculaire (hypofonction du système sympatho-adrénalinique ou accumulation d'amines vaso-dilatatrices), l'injection de strophantine seule est inefficace et même indésirable, étant donné que l'insuffisance circulatoire est provoquée par un afflux réduit au cœur du sang venant de la périphérie. Il est nécessaire alors de recourir aux sympathicomimétiques.

Dans l'insuffisance cardiaque chronique grave due à la cardiosclérose athéroscléreuse, la strophantine doit être prescrite systématiquement, quelquefois pour un usage prolongé (pendant plusieurs semaines et même des mois). Il n'y a apparemment pas d'accoutumance ; certes, l'effet favorable cesse de se manifester, mais c'est en raison de la progression du processus morbide et non de l'accoutumance.

Quelquefois, après injection de strophantine, comme après la prise de digitale, on observe une dissociation auriculoventriculaire complète, des salves d'extrasystoles, du bigéminisme, de la bradycardie. Ces phénomènes semblent trahir des lésions myocardiques telles que la digitale et la strophantine sont impuissantes à amender. En pareils cas, il est inutile de continuer d'administrer ces médicaments.

Depuis plusieurs années, l'industrie soviétique produit des remèdes cardiotoniques, extraits de plantes, qui ressemblent à la digitale et à la strophantine. On ne saurait nier la valeur de ces remèdes, mais ils n'apportent rien de nouveau à la pharmacothérapie de l'insuffisance cardiaque ; leur action est plus faible et moins sûre que celle de la digitale et, *a fortiori*, de la strophantine.

L'*adonis vernalis*, ayant une action analogue à la digitale et qui est aussi un diurétique, jouit d'une réputation méritée. Dans la cardiosclérose, l'adonis est volontiers prescrit à la place de la digitale pour un usage prolongé ; le mieux est de l'administrer sous forme d'infusion fraîche (1 cuillerée à café pour un verre d'eau, à prendre par cuillerée à soupe 2-3 fois par jour comme le pratique Votchal).

Le *corglycone*, dérivé du muguet, est aussi un moyen thérapeutique de valeur. Comme l'ont montré les observations des médecins de Kharkov et de Moscou, ce produit soviétique possède toutes les propriétés curatives du groupe digitalique ; par sa rapidité d'action et sa cumulation faible, il rappelle la strophantine, bien que son effet soit de beaucoup inférieur. On le prescrit ordinairement 0,5-1 ml de solution à 0,1 % avec du glucose, une ou deux fois par jour

par voie intraveineuse (injecter lentement !). Comme pour la strophantine, on a observé parfois des extrasystoles après injection de corglycone (bigéminisme) et même une dissociation auriculoventriculaire complète ; à en juger par les données électrocardiographiques, il semble que ne surviennent pas d'accès angineux ni de perturbations de la circulation coronarienne. Le corglycone peut donc être indiqué en cas de nécessité (faiblesse cardiaque) dans la cardiosclérose et dans les troubles coronariens accusés, mais son usage, comme celui de la strophantine, impose une certaine prudence.

Le *camphre* et ses dérivés sont employés dans l'athérosclérose coronarienne en fonction du degré d'insuffisance cardiaque et cardio-vasculaire, de la même façon que dans les troubles circulatoires.

Une nouvelle orientation est apparue dernièrement dans le traitement de la défaillance cardiaque, elle consiste à abaisser le métabolisme général et à diminuer ainsi la charge fonctionnelle du cœur. Une stimulation du métabolisme dans les organes et tissus élève incontestablement le fonctionnement de l'appareil circulatoire, et inversement un métabolisme réduit diminue la sollicitation du cœur. Partant de cette constatation, on a proposé d'abaisser le métabolisme général dans la décompensation ; on a donc choisi de diminuer l'activité thyroïdienne et, comme dans la maladie de Basedow, à cette fin on se sert du méthylthiouracile ou du radio-iode (^{131}I) lesquels modèrent le fonctionnement de la thyroïde. Dans ces conditions l'appareil circulatoire reçoit moins de stimuli réflexes et le fonctionnement du cœur moins activé répond alors à peu près aux besoins du métabolisme à la périphérie. Cette méthode n'est appliquée que dans les cas où l'on n'obtient pas d'effet thérapeutique par la digitale ou la strophantine combinées aux diurétiques et au régime diététique.

Enfin, pour améliorer la trophicité du myocarde on recourt à la prescription de *vitamine* B_1 et de son coenzyme, la *cocarboxylase*, inhibiteur de la mono-amino-oxydase, et aux injections de *glucose* additionné d'*acide ascorbique*.

Il est clair qu'en présence d'œdèmes et autres troubles de la diurèse chez les cardiosclércux en période d'insuffisance cardiaque, il est nécessaire d'administrer des *diurétiques*. On doit, dans les formes d'œdèmes les plus graves, accorder la préférence aux produits mercuriels, en particulier au *novurit* ; dans les formes de rétention hydrosodée moins graves, on recourt à l'*hypothiazide*. Ces temps derniers, aux produits susmentionnés on associe également des antagonistes de l'aldostérone (l'aldactone par exemple).

La déficience circulatoire dépendant principalement de l'état des vaisseaux (insuffisance vasculaire) se manifeste dans l'infarctus du myocarde par un syndrome de collapsus aigu. Cela impose certains remèdes relevant rapidement le tonus vasculaire. Autrefois, on recourait à l'injection intraveineuse de plasma, de sang,

ainsi que de solutions hypertoniques de glucose. Nul doute que l'injection de glucose soit utile, mais non pas tant pour lutter contre le collapsus que pour améliorer la nutrition du muscle cardiaque.

Toutefois, il convient de remarquer que l'injection intraveineuse de glucose, de plasma ou de sang (comme leur injection intra-artérielle proposée plus tard) ne produit pas d'effet sûr quand le collapsus succède à un infarctus du myocarde. De nos jours, les amines sympathicomimétiques gagnent en importance dans la lutte contre l'insuffisance vasculaire ou cardio-vasculaire aiguë. La première place parmi celles-ci revient à un sympathicomimétique naturel, le *lévartérénol* (*noradrénaline*). Miller et Baker (1952) ont injecté par voie intraveineuse du lévartérénol à des malades atteints d'un infarctus récent accompagné d'une forte chute de la tension artérielle (à moins de 80 mm Hg) et ont constaté l'augmentation nette de celle-ci et l'amélioration temporaire de l'état des malades. Goothick et Knox (1953), appliquant un traitement vaso-presseur (néo-épinéphrine et noradrénaline combinées à l'injection de plasma ou de sang complet) à 32 malades atteints d'un infarctus du myocarde grave avec forte baisse de la tension artérielle, sont parvenus à faire chez la plupart cesser l'état de choc ou tout au moins à l'atténuer (pourtant de nombreux malades moururent). Helerstein et Caskey (1952) ont proposé de traiter l'état de choc dans l'infarctus par une amine sympathicomimétique, la *méphentermine*.

Dès 1957, dans une clinique du Premier Institut de Médecine de Moscou, Vinogradov avait administré, à l'occasion d'un infarctus du myocarde, un vaso-presseur soviétique d'action sympathicomimétique, le *mésaton*, qui est prescrit en cas de chute de la tension artérielle au-dessous de 90 mm Hg. On injecte ordinairement 1 ml de solution à 0,5 % (c'est-à-dire 5 mg de mésaton) par voie intraveineuse ou intramusculaire, souvent à plusieurs reprises. Lorsque l'injection est faite suffisamment tôt, la tension artérielle augmente immédiatement et les autres signes de collapsus disparaissent. Dans les cas bénins ou de gravité moyenne, à côté de l'augmentation de la tension artérielle on constate que le pouls devient plus rare et la tension différentielle plus grande. En cas de collapsus grave, si après injection de mésaton la tachycardie persiste et que la différentielle reste pincée, on prescrit en plus la strophantine avec un effet positif. Cette méthode a été largement appliquée dans la clinique dirigée par Vinogradov (Vinogradov, Popov et Smetnev, 1963).

Depuis peu, dans la lutte contre le collapsus cardiogène accompagnant l'infarctus du myocarde nous utilisons avec succès un vaso-presseur, l'*angiotonine* (*hypertensine*). On peut aussi obtenir un bon effet par l'injection intraveineuse de cortisone.

L'*oxygénothérapie* est le traitement de choix de l'insuffisance circulatoire des athéroscléreux. On sait qu'elle est largement em-

ployée dans les autres formes de décompensation cardiaque. En cas de stase sanguine, comme il est naturel, la suppression de l'hypoxie tissulaire par administration d'oxygène améliore la protoplasmodynamique et, par là même, l'hémodynamique. Dans l'insuffisance coronarienne, l'éventualité d'une carence en oxygène du myocarde est très grande. Sans doute peut-on considérer l'hypoxie myocardique dans l'athérosclérose coronarienne comme un symptôme obligatoire du stade ischémique de la maladie. Aux second et troisième stades, cette éventualité croît naturellement encore, en raison de la progression de l'ischémie mais aussi de l'insuffisance circulatoire, de l'hypostase pulmonaire surtout. Les collaborateurs de Strajesko (Primak particulièrement) insistent sur l'importance de l'hypoxie tissulaire dans les états hypertensifs et depuis longtemps prônent l'utilisation de l'oxygénothérapie.

Cette thérapeutique dans l'athérosclérose ne se borne pas à une action sur l'insuffisance cardiaque et l'hypoxie tissulaire. L'amélioration des processus d'oxydation dans l'organisme sous l'influence de l'oxygène conditionne la normalisation des processus métaboliques dont le dérèglement est à la source de la pathogénie de la maladie. Il est possible, nous l'avons dit, que l'acide ascorbique et l'hormone thyroïdienne par l'intermédiaire de leur action sur les processus d'oxydation agissent (au moins partiellement) sur le métabolisme du cholestérol.

Après l'oxygénothérapie le taux du cholestérol sanguin des malades diminue dans une certaine mesure (tout au moins s'il était antérieurement augmenté). Ces observations ont donné à Altschul (1955) l'idée de réaliser sur des lapins des expériences d'athérosclérose dans lesquelles les animaux nourris au cholestérol étaient en même temps placés pour 2-3 heures (tous les deux jours) dans une pièce dont l'air renfermait 60 % d'oxygène. Ces expériences ont montré que la lipoïdose de l'aorte est nettement inhibée par l'oxygène et qu'elle ne se produit pas chez les animaux soumis à des séances particulièrement fréquentes et prolongées d'oxygénothérapie (leur hypercholestérolémie alimentaire diminuant fortement). Une confirmation de ces résultats est fournie par les recherches de Lissovski et Khlybov (1958) qui, dans des expériences sur l'athérosclérose cholestérolique, ont pareillement constaté l'influence bénéfique de l'oxygénothérapie.

Indiquons que dans les expériences, faites à l'Institut de Thérapeutique par Kipchidzé (1957), d'anoxie artificielle de lapins (par séjour dans des clapiers ad hoc), la lipoïdose de l'aorte s'est avérée chez ceux-ci plus prononcée que dans le groupe témoin, ce qui souligne également l'importance de l'oxygène pour la prophylaxie et le traitement de l'athérosclérose.

Traitement chirurgical

Les chirurgiens ont élaboré et élaborent encore leurs méthodes de lutte contre l'athérosclérose, ses conséquences et complications dans trois directions.

1. Ils ont d'abord étudié les interventions chirurgicales sur le système nerveux dans le but de dilater la lumière des vaisseaux athéroscléroses de la zone correspondante et d'améliorer ainsi la circulation et, par conséquent, la nutrition de l'organe ou du tissu.

On a donc commencé par influer sur les voies nerveuses se dirigeant vers le cœur et sur les ganglions nerveux correspondants. Depuis 1916, date à laquelle Ionesco proposa des opérations de ce genre, dans tous les pays du monde des variantes de section et d'extirpation des appareils neurovégétatifs ont été tentées. Ces opérations ont consisté en une sympathectomie cervicale partielle ou totale, en la résection du ganglion cervical supérieur et du ganglion étoilé, le sectionnement du dépresseur, etc. Leriche et Fontaine obtenaient à l'époque les meilleurs résultats d'ablation uni ou bilatérale du ganglion étoilé, résultats suivis pendant de nombreuses années. Danielopolu proposait ensuite l'excision de la partie cervicale du tronc sympathique avec sectionnement de C_1 — L_8 et des rameaux du pneumogastrique ; de bons résultats (cessation ou atténuation des douleurs angineuses) étaient obtenus chez 3 sur 54 opérés ; une issue fatale a été enregistrée dans 2 cas. Selon les données, vieilles il est vrai, de Dobrotvorski (1927) la mort lors de sympathectomie totale était observée dans 19 % des cas (dans 10 % lors d'opération partielle). Les interventions sur les appareils neurovégétatifs dans l'insuffisance coronarienne trouvent de nombreuses justifications théoriques. Nous avons déjà parlé de l'importance des spasmes, ou plus exactement des contractions toniques des coronaires dans la pathogénie de l'angine de poitrine, de l'infarctus du myocarde (et de l'athérosclérose coronarienne même). Les expériences de Chakhbazian (1940) ont montré que l'ablation des ganglions étoilés prévient la mort des animaux, presque inéluctable lors de ligature haute des coronaires. Il est probable qu'alors la liaison réflexe améliore de quelque façon l'état du lit coronarien. Même la cessation des douleurs (quand on abolit le réflexe viscérosensoriel) agit positivement en atténuant la tendance des coronaires aux spasmes. Mais, selon Mackenzie, la disparition du syndrome douloureux par sectionnement des nerfs extracardiaques peut s'alourdir du danger de mort subite des malades, privés de ce « signal» avertisseur.

Il faut noter que les moyens d'action sur le système nerveux ont été appliqués dans la chirurgie de l'athérosclérose, surtout dans les états ischémiques des membres. En particulier, dans la claudication intermittente sur terrain athéroscléreux, la sympathectomie de Leriche demeure pratique courante de traitement. Il faut recon-

naître que, souvent, après une telle opération la circulation dans le membre atteint s'améliore remarquablement vite. La sympathectomie de Leriche prévient la gangrène par athérosclérose oblitérante. Selon l'explication la plus simple, cet effet est obtenu par l'interruption de la transmission des influx vaso-dilatateurs parvenant aux artères par les fibres nerveuses sympathiques. Il est possible qu'il soit dans une certaine mesure lié au blocage des influences humorales adrénergiques.

Suivant les observations classiques d'Oppel, un effet thérapeutique analogue résulte de la surrénalectomie unilatérale (ce qui, naturellement, s'explique par la diminution de la production de catécholamines).

Un grand pas en avant a été réalisé lorsqu'on a agi sur les voies nerveuses de territoires vasculaires sans attenter à leur intégrité, sans les sectionner ou les extirper, mais par blocages chimiques temporaires des influx qu'elles acheminent.

Dès les années vingt de notre siècle, Ichtchenko et Goubergritz avaient proposé de supprimer les douleurs angineuses par l'anesthésie paravertébrale ; Pletnev et Khécine utilisaient pour le blocage des nerfs sympathiques l'alcool en injections directes dans la région des ganglions. Puis le blocage novocaïnique de Vichnevski et Spéranski a connu une extension de plus en plus marquée. Kriou-kov et Vaza (1936) utilisaient le blocage paravertébral au moyen d'une solution à 0,25 % de novocaïne. Driaguine (1948) injectait cette même solution dans la région du ganglion sympathique cervical supérieur. Pour éviter de toucher le tronc veineux brachiocéphalique, Djanélidzé (1950) proposait le blocage du plexus nerveux périaortique et des autres plexus cardiaques par l'injection de solution à 1 % de novocaïne (30-50 ml) à travers un orifice pratiqué dans le sternum au moyen d'un trépan. Cette méthode a été simplifiée par Volynski (1958) : il propose d'injecter la novocaïne (100 ml d'une solution à 0,5 % en goutte à goutte) non pas à travers le sternum mais par voie intrasternale, par simple piqûre de la plaque antérieure du sternum comme on fait pour une ponction sternale dans un but d'investigation hématologique. L'auteur justifie sa méthode par référence aux données d'Akilova, qui, sur des cadavres humains et sur des chiens, a établi que la novocaïne colorée injectée par voie intrasternale suivait un chemin plus court, qu'elle pénétrait par les veines du sternum dans l'oreillette droite et, par la petite circulation, dans l'aorte et les coronaires ; en outre, parvenant aux veines médiastinales postérieures, aux veines des ganglions étoilés et aux troncs nerveux, la novocaïne bloquait les fibres nerveuses sensitives en direction du cœur.

Le blocage novocaïnique transsternal de Djanélidzé a été appliqué par Bogoslovski, Voronov et Bélik ; ces auteurs ont parfait la méthode : ils ont renoncé à la trépanation et font la ponction sternale au moyen d'une aiguille spéciale qui reste 3 jours à demeu-

re, on peut ainsi injecter trois fois 60 ml de solution à 1 % de novocaïne dans le médiastin antérieur.

Kazanski (1954) propose sa variante du blocage novocaïnique rétrosternal : il injecte dans le médiastin antérieur 60-80 ml de solution à 0,5 % de novocaïne pour irriguer les plexus nerveux cardiaques et aortiques. La ponction se fait dans la fosse jugulaire en suivant le bord supérieur du manubrium avec une aiguille légèrement recourbée à son extrémité et que l'on enfonce avec prudence jusqu'à sentir la pulsation aortique. Cette méthode a été appliquée par Ostapuk à la clinique dirigée par Egorov (1957), avec un résultat positif à en juger par les données électrocardiographiques (cessation ou atténuation des douleurs comme amélioration de la circulation).

L'anesthésie segmentaire intracutanée est un procédé simple et absolument inoffensif de blocage dans l'angine de poitrine athéroscléreuse. Levenson (1948) et Nezline (1951) ont injecté par voie intracutanée une solution à 0,25 % de novocaïne par infiltration des secteurs d'hyperalgésie de la région précordiale et des secteurs environnants de la paroi thoracique antérieure suivant les zones de Head-Zakharine. Le même procédé a été appliqué par Spéranski à l'Institut de Thérapeutique (1953) ; cet auteur a déterminé les points où l'on devait injecter la novocaïne après appréciation de l'hyperalgésie mais aussi des variations de la conductibilité électrique et de la température cutanées.

L'irrigation au chloréthyle de la zone douloureuse est encore un blocage plus simple. Ce procédé a été appliqué dans les douleurs précordiales (infarctus du myocarde, angine de poitrine). L'irrigation de la région précordiale et sternale par jet de chloréthyle peut rapidement juguler la douleur. Il est de cette façon possible de supprimer non seulement la transmission des influx douloureux émanant des zones cutanées, mais aussi la constriction réflexe des coronaires due à la douleur et de prévenir l'influence néfaste de cette dernière sur le développement d'une circulation collatérale (ceci concerne aussi l'effet des autres formes de blocage de la douleur). L'irrigation au chloréthyle peut fort bien être répétée plusieurs fois. Travell (1951), Martzinkévitchus (1955) et d'autres ont obtenu des résultats positifs en utilisant ce blocage.

Ce genre de traitement des athéroscléreux coronariens exerce un effet positif indéniable noté par la cessation (ou l'atténuation) rapide, bien que temporaire, de l'angine de poitrine, mais on peut douter qu'il agisse sur l'évolution du processus fondamental. Par ailleurs, il se peut qu'il protège le système coronarien contre les influences vaso-motrices angiospastiques en brisant l'arc réflexe qui des zones réflexogènes centrales et périphériques se dirige vers le cœur.

Par conséquent, les blocages sont doublement utiles : comme moyen de lutte contre les douleurs angineuses et comme moyen

de prévention de la transmission des influx vaso-constricteurs au système coronarien.

Le blocage novocaïnique est appliqué aussi dans d'autres formes de l'athérosclérose. Il est incontestablement utile dans l'athérosclérose oblitérante des artères des membres, dans la claudication intermittente et même au début du développement de nécroses cutanées des doigts. On recourt alors à l'injection de novocaïne dans le tissu cellulaire périrénal mais aussi dans les ganglions intéressés, dans les plexus périartériels sympathiques et même directement dans le lit artériel selon le procédé mis au point à la clinique dirigée par Elanski.

2. La deuxième direction essentielle de la chirurgie dans l'athérosclérose a trait à l'amélioration de la circulation des organes atteints par leur revascularisation. On y parvient par des procédés reposant sur des principes variés.

L'un d'entre eux consiste à créer, dans l'organe atteint, de nouvelles anastomoses. On s'est surtout intéressé à ce procédé pour obtenir une meilleure vascularisation du cœur. Un des pionniers en a été Beck qui en 1935 proposait d'améliorer la vascularisation du myocarde par suture des tissus environnants (épiploon, péricarde, muscle pectoral et, même par la suite, poumon). Il a été démontré expérimentalement que dès la 3e semaine après cardiomentopexie de nombreuses anastomoses se formaient entre le cœur et l'épiploon. De l'expérience de certains de nos chirurgiens l'ayant exécutée il ressort que cette opération est justifiée dans plusieurs cas.

Une autre méthode opératoire proposée plus tard par Beck (1948) s'est avérée prometteuse. Elle consiste dans l'apport de sang artériel dans le réseau vasculaire du myocarde par le sinus coronaire, collecteur de toutes les veines du myocarde ; il est situé sur la paroi postérieure du cœur dans le sillon entre les oreillettes et les ventricules, en bas et à gauche de l'orifice de la veine cave inférieure. Beck proposa de diriger un courant de sang artériel du sinus dans le lit veineux et de renforcer ainsi en retour la circulation du myocarde. Le sang artériel provient de l'aorte par une communication spéciale : aorte — sinus coronaire. On peut à cette fin recourir non seulement à l'abouchement direct mais à la création d'une anastomose : une portion de la veine basilaire du bras ou de la jugulaire externe sert alors pour la jonction de l'aorte thoracique au sinus coronaire. Cette voie peut se thromboser et en ce cas l'opération se termine par un échec. L'anastomose si elle se fait se manifeste immédiatement par un souffle systolique ausculté dans le 2e intervalle intercostal ou dans la partie supérieure de l'espace interscapulaire (le souffle est plus net après l'expiration complète ou lorsque le tronc est infléchi vers la gauche). Une forte athérosclérose coronarienne accompagnée d'anomalies électrocardiographiques nettes et d'accès angineux fréquents, surtout au repos (indice de sténose coronarienne prononcée), avec trace d'un infarctus

ancien impose cette intervention compliquée ; les malades doivent être relativement jeunes, leur âge ne pas dépasser 50-55 ans.

D'après Bailey, Truex, Angulo et d'autres (1953), cette opération est contre-indiquée en cas d'infarctus du myocarde récent (de moins de six mois), dans l'athérosclérose à progression rapide avec aggravation des index électrocardiographiques, ainsi que dans l'hypertension artérielle élevée et l'insuffisance cardiaque. Elle est également difficile en cas de calcinose de l'aorte. Sur 18 malades auxquels des chirurgiens avaient pratiqué cette intervention, plusieurs ont péri ; elle n'a donné d'amélioration clinique que dans sept cas.

L'expérience a montré que l'épicarde est un obstacle important à la création d'anastomoses avec le système vasculaire du myocarde. Il a fallu trouver un moyen d'écarter l'épicarde (le procédé mécanique étant par trop traumatisant). Parmi les différents produits chimiques essayés, celui qui convient le mieux est le *phénol*. En traitant au phénol une partie de l'épicarde, celui-ci est remplacé par du tissu conjonctif richement vascularisé ; par les adhérences ainsi formées entre le myocarde et l'épicarde des anastomoses se développent, qui améliorent l'irrigation sanguine du cœur.

Les tentatives de transplantation et de suture d'artères dans le myocarde ne sont pas sans offrir de l'intérêt. Un auteur canadien, Vineberg, a montré, dès 1946, que l'artère mammaire interne gauche pouvait pour le myocarde servir de source adéquate d'irrigation en sang artériel ; il implanta cette artère dans la paroi du ventricule gauche et démontra dans des expériences de ligature des coronaires chez les chiens qu'il était possible d'obtenir ainsi une meilleure irrigation du muscle cardiaque. Un peu plus tard cette opération était mise au point en Union Soviétique par Démikhov sur la base de ses acquis expérimentaux.

Dans une autre communication, Vineberg (1954) présentait des données portant sur 12 malades auxquels on avait pratiqué l'implantation de l'artère mammaire interne dans le myocarde et en particulier dans le système coronarien ; les malades avaient été observés pendant 3 ans $^{1}/_{2}$; 10 d'entre eux avaient subi dans le passé un infarctus du myocarde (certains, itératif). Avant l'opération tous souffraient d'accès angineux et étaient reconnus inaptes au travail. Trois moururent des suites de l'opération ; sur 9 qui la subirent avec succès, sept recouvrèrent leur capacité fonctionnelle, cinq furent entièrement débarrassés de leur angine de poitrine, chez les autres, on observait une nette amélioration, excepté l'un des malades chez lequel les phénomènes morbides ne marquaient pas de régression.

Un procédé simple et sans danger de remédier à la circulation myocardique a été proposé par l'Italien Fieschi (1939) : il consiste à ligaturer bilatéralement l'artère mammaire interne non loin de sa source, à droite et à gauche. Cette artère qui part, comme on sait,

du bord intérieur de la sous-clavière, se dirige vers le bas pour se terminer sur la paroi abdominale antérieure. Ses ramifications irriguent le médiastin, le thymus, les bronches, le péricarde ; c'est précisément au-dessous de la ramification de l'artère péricardique qu'on ligature son tronc (ordinairement des deux côtés). Par ce procédé, l'apport de sang aux ramifications inférieures de cette artère (rameaux intercostaux de l'artère épigastrique) est interrompu, ce qui entraîne l'augmentation du courant sanguin provenant des artères sous-clavières dans les rameaux situés en amont de la ligature, en particulier dans ceux qui alimentent le médiastin, le péricarde et dans une certaine mesure le myocarde.

Que l'apport de sang à la région sous-jacente de l'artère mammaire interne soit interrompu n'entraîne pas d'effets défavorables étant donné que l'irrigation des tissus et organes correspondants (mamelle, muscles intercostaux, muscles thoraciques antérieurs, etc.) par d'autres artères est suffisante.

L'opération de Fieschi reçut une vaste extension en Union Soviétique. Des centaines d'angineux s'adressèrent aux chirurgiens, et cela d'autant plus qu'on ne tarda pas à publier des comptes-rendus sur son effet incomparable. Les thérapeutes dans l'impossibilité souvent d'arrêter les accès angineux se tournèrent volontiers vers les chirurgiens. Si bien que nous disposions maintenant d'une expérience suffisante concernant cette intervention dans l'athérosclérose coronarienne. En définitive, son efficacité s'est avérée insignifiante et la plupart des chirurgiens avec raison ne la considère que comme palliative. Les accès angineux cessent bien la plupart du temps après l'opération de Fieschi mais seulement pour 2-3 semaines et plus rarement pour 2-3 mois. Bakoulev et Lébédev (1960) ont préconisé une variante de l'opération de Fieschi dans l'infarctus aigu du myocarde : c'est une proposition insuffisamment justifiée et, en tout cas, fort risquée.

Un autre moyen d'améliorer la circulation dans un organe ischémié et athérosclérosé consiste dans l'excision ou l'exérèse de l'artère correspondante, ainsi que l'extraction de la formation oblitérante (thrombus, embolie, plaque, etc.). C'est une tâche des plus importantes de la chirurgie cardio-vasculaire moderne. Des extractions réussies de caillots de différentes artères, entre autres et particulièrement d'artères périphériques, ont été décrites.

A présent aux artères athérosclérosées on substitue avec succès des vaisseaux artificiels. De Backey (1963), chirurgien américain, a brillamment réalisé l'excision de l'aorte et de différentes artères périphériques et leur remplacement par des prothèses vasculaires. A ce jour, le nombre des opérations faites par l'auteur dépasse les 200, elles ont toutes été accompagnées d'un effet positif. Nous avons eu l'occasion de prendre connaissance en détail à la clinique de De Backey des résultats obtenus par lui.

Les tentatives de substituer aux parties atteintes d'athéroscl-

rose et de calcinose des coronaires cardiaques des vaisseaux artificiels sont également d'une grande importance ; cela sera possible quand la coronarographie topique sera cliniquement plus perfectionnée. Il faut signaler comme précieuse la création chirurgicale du shunt vasculaire dans les occlusions tronculaires des artères rénales (de nature thrombotique et athéroscléreuse) permettant de remédier à l'hypertension artérielle néphrogène (clinique de Pétrovski).

3. La troisième direction des interventions chirurgicales dans l'athérosclérose a trait au rétablissement de la structure et de la fonction des organes altérés et à l'élimination des défauts. Il est tout naturel d'y rapporter la résection des parties gangrenées des membres inférieurs dans l'athérosclérose oblitérante des artères (amputation des doigts, des pieds, de la jambe). Ces graves interventions sont dictées par des impératifs vitaux. A mesure que se développent les méthodes de traitement conservatif de l'athérosclérose et de la thrombose, on y recourt de plus en plus rarement.

La possibilité d'éliminer les complications de l'athérosclérose coronarienne (l'anévrisme du cœur par exemple) présente aussi un grand intérêt. Bailey (1955) a été le premier à effectuer avec succès la résection d'un anévrisme du ventricule gauche chez un malade de 56 ans, ayant subi un infarctus du myocarde deux ans auparavant.

Chpatchek, chirurgien tchèque, a proposé de supprimer l'anévrisme post-infarctoïde en suturant à sa surface un lambeau musculaire pédiculé pris au muscle intercostal ou pectoral (la circulation de l'artère intercostale étant conservée) ; l'anévrisme est noyé dans le ventricule gauche et les parois saines du cœur sont réunies par une suture (anévrismorraphie). 25 cas d'opérations après infarctus du myocarde avec mortalité minimale ont été rapportés.

Des abords originaux pour la réalisation de ces opérations sont tout récemment dus à Pétrovski. La clinique dirigée par ce chirurgien (1961) s'honore de compter actuellement dans la science médicale mondiale le plus grand nombre d'opérés pour anévrisme cardiaque post-infarctoïde, avec un pourcentage élevé de résultats positifs. Ce chapitre de la chirurgie cardiaque est l'un des plus brillants de la médecine soviétique.

Les expériences pour supprimer le bloc cardiaque complet résultant de cicatrices athéroscléreuses sont également d'un grand intérêt.

Bailey (1955) a proposé de créer chirurgicalement des communications appropriées entre l'oreillette et les ventricules (sous forme de lambeaux pris à la paroi auriculaire) pour contourner le faisceau de His lésé. Il faut citer aussi la large utilisation du pacemaker artificiel (stimulateur électrique) dans les blocs athéroscléreux complets pour prévenir le syndrome de Morgagni-Adams-Stokes. L'entraînement électro-systolique du cœur au moyen de capteurs minia-

tures introduits dans le cœur par voie chirurgicale est actuellement réalisé en Union Soviétique (Brédikis, 1962).

L'élimination de la fibrillation auriculaire dans les atteintes athéroscléreuses du cœur, nous l'avons déjà dit, se fait aujourd'hui avec l'aide des chirurgiens au moyen de défibrillateurs spéciaux.

Il est à penser que dans un avenir proche nous serons témoins d'autres interventions chirurgicales brillantes de reconstruction de tissus et organes détériorés par l'athérosclérose. Ainsi, on tente déjà de supprimer non seulement l'anévrisme du cœur mais aussi les champs cicatriciels et même les zones de nécrose du myocarde.

Les interventions chirurgicales de « massage du cœur » en cas d'infarctus aigu ou d'arrêt du cœur par lésions coronariennes sont particulièrement frappantes. De telles opérations peuvent sauver la vie des malades. Le traitement chirurgical de séquelles d'infarctus (la perforation de la cloison interventriculaire par exemple) mérite aussi notre attention.

Dans les apoplexies athéroscléreuses du cerveau, on recourt à des interventions chirurgicales (pompage de l'hématome par trépanation après sa localisation électroencéphalo et ventriculographique).

Nul doute que dans la lutte contre l'athérosclérose, les méthodes thérapeutiques et chirurgicales ne doivent pas se concurrencer mais se compléter.

Physiothérapie. Stations de cure

Les méthodes physiques de traitement des athéroscléreux ont pour but la suppression ou l'atténuation de l'état névrotique, la diminution de leur tension artérielle élevée, la dilatation des vaisseaux des organes ou tissus correspondants, l'action sur le métabolisme (afin d'obtenir des changements favorables dans le métabolisme des lipides et des lipoprotéines).

A peine est-il besoin de parler ici des moyens physiothérapiques appliqués dans les névroses pour améliorer l'état fonctionnel des segments supérieurs du système nerveux. La plupart exercent précisément leur effet curatif en agissant sur l'activité nerveuse, beaucoup influant plutôt sur le psychisme (la composante psychothérapique dans la physiothérapie est souvent dominante).

Ainsi, les divers procédés physiothérapiques, les bains quelle que soit leur composition chimique, le courant électrique, indifféremment de sa forme, quoique reposant sur des principes physiques et techniques absolument différents, agissent, somme toute, d'une façon plus ou moins identique. Ordinairement, ils ne sont efficaces que pour un certain groupe de malades et non efficaces pour l'autre, ces deux groupes se distinguant d'habitude non par le caractère de l'affection cardio-vasculaire, mais par l'état du système nerveux. Ces raisonnements ne s'appliquent certes qu'aux

actions dosées et prudentes ; le surdosage cause ordinairement une aggravation de l'état des malades, une fois de plus sans aucun rapport avec le genre de méthode physiothérapique employée. Ce que nous venons de dire ne doit pas être considéré comme diminuant la valeur pratique de ce traitement ; celui-ci est utile, c'est certain, mais surtout par son influence sur le psychisme. Il se peut qu'en agissant sur l'activité nerveuse supérieure, on obtienne aussi une action réflexe en retour s'acheminant des récepteurs cutanés vers le système nerveux central. Le principe réflexe constitue, c'est probable, une base importante de la physiothérapie.

On ne saurait nier du reste que l'effet puisse être obtenu autant par amendement de l'état du système nerveux central (c'est-à-dire par atténuation de la névrose) que par action physiothérapique sur la tonicité vasculaire, sur la lumière des artérioles. L'effet vaso-dilatateur des moyens physiothérapiques est proclamé par presque tous les spécialistes.

Les procédés physiothérapiques ont dans l'athérosclérose une action vaso-dilatatrice directe surtout marquée quand ils sont appliqués à des malades souffrant d'ischémie des membres inférieurs. Le chaud en particulier agit favorablement sur leur état pathologique. Ces malades doivent réchauffer leurs jambes de toutes les manières possibles. En portant des chaussettes ou des bas de laine, en prenant systématiquement des bains de pieds chauds, en se mettant des bouillottes aux pieds (ils doivent être prudents, car des brûlures peuvent survenir si la sensibilité de leurs membres s'affaiblit). Les applications de boue ou de paraffine médicale en cure prolongée, sans aucun doute, remédient à la circulation dans le membre athérosclérosé en dilatant le lit vasculaire ; on peut dans une certaine mesure parler dans ce cas de circulation collatérale (bien que de nouvelles voies vasculaires ne se forment pas, la fonction des vaisseaux existants s'améliorant seulement). La thermothérapie est appliquée aussi en station de cure (voir plus loin). C'est sur le même principe que repose l'action de certaines méthodes d'électrothérapie (par diathermie et courants à haute fréquence en particulier).

Pour d'autres formes de l'athérosclérose, la physiothérapie n'exerce pas d'action vaso-dilatatrice (il n'y a pas tout au moins de preuves de cet effet). Ainsi, dans l'angine de poitrine par athérosclérose coronarienne on a appliqué l'électrothérapie à de nombreuses reprises et selon différentes méthodes sans obtenir un effet analgésiant et vaso-dilatateur.

On ne saurait nier qu'en cas d'algies précordiales névrotiques, l'électrothérapie (autrefois on se servait volontiers des courants de d'Arsonval, de la galvanisation selon le procédé de Vermel et, actuellement, du collier de Chtcherbak ou de la méthode de Bourguignon) soit souvent utile et supprime quelquefois la douleur pour une durée plus ou moins longue. Dans l'angine de poitrine athéro-

scléreuse, ces méthodes de traitement ne produisent pourtant pas même d'effet partiel, bien que dans la pathogénie de ce mal un rôle important revienne aux composantes nerveuse et psychique. Probablement la cause de la douleur, l'ischémie du myocarde, n'est-elle pas changée par l'application de ces méthodes et, par conséquent, il ne se produit pas d'amélioration notable de la circulation coronarienne. Si profondément que l'électricité réchauffe, elle n'est probablement pas capable (sous cette forme) d'exercer un effet vasodilatateur sur le lit coronarien. Et même si ces procédés agissent favorablement sur le psychisme et le système neurovégétatif, la sténose et l'ischémie restent le ressort du réflexe viscérosensoriel douloureux. De plus, il faut se rappeler que bien souvent l'usage immodéré de la physiothérapie dans l'angine de poitrine se solde par de fâcheux résultats : les charges physiothérapiques répétées, de même que toutes autres tensions nerveuses et psychiques, peuvent déterminer une aggravation de l'état des malades.

Parmi les méthodes physiothérapiques la *gymnastique curative* est à mettre à part. Nul doute que cette méthode soit précieuse contre l'athérosclérose de quelque localisation que ce soit. Selon Léporski (1958), les principaux objectifs de la gymnastique curative sont : a) la stimulation du métabolisme ; b) l'amélioration de la circulation dans les organes atteints ; c) l'entraînement de l'appareil vasculaire contre la tendance aux spasmes ; d) le maintien à un niveau convenable de l'état de la respiration, de la digestion, des fonctions nerveuses. Outre les exercices de gymnastique proprement dits, il faut recommander aux athéroscléreux au stade précoce la marche, le ski, les promenades en bateau, la chasse, la pêche, les jeux animés. Aux stades plus avancés, la culture physique doit être plus restreinte en raison de l'atteinte du cœur, du cerveau, des membres.

Dans l'angine de poitrine, la gymnastique curative est d'une importance particulière. Au cours de l'activité musculaire, les coronaires se dilatent, le sang y parvient plus abondamment. Les modifications humorales dont s'accompagne le travail musculaire peuvent agir dans le même sens. Il est possible que la stimulation des processus d'oxydation par des mouvements respiratoires plus amples et par l'augmentation des échanges thermiques joue également un rôle ; de plus, au cours du travail musculaire les tissus absorbent davantage d'oxygène. Il va de soi que la gymnastique curative dans l'angine de poitrine est une prescription de caractère individuel. Il faut s'en abstenir la première semaine qui suit l'accès angineux. Si les crises sont fréquentes, on l'interdira tout à fait. Par conséquent, le traitement doit être suivi hors des périodes de crises et être d'un caractère prophylactique et non curatif. Nous doutons qu'il soit utile de poursuivre des exercices physiques, même modérés, dans les journées ou périodes de crises (en jugulant celles-ci, comme certains le proposent, par des gouttes

de trinitrine ou de validol si elles surviennent au cours des exercices) ; on ne sait jamais comment se terminera une crise angineuse chez un athéroscléreux coronarien et on ne doit pas jouer avec la vie de tels malades.

Après infarctus du myocarde, la gymnastique curative n'est appliquée que dans la période de reconstitution (Karéva et Markov, 1954). En période aiguë, il faut observer le calme physique complet.

Ces dernières années, le régime d'immobilisation complète des malades atteints d'infarctus a été sujet à discussion (on sait que ceux-ci doivent rester couchés passivement 1-2 mois). Certains cliniciens américains ont proposé récemment un nouveau principe : il permettent très tôt au malade de se mouvoir et de s'asseoir. Ils considèrent comme non fondée l'idée que des mouvements modérés soient dangereux dans l'infarctus du myocarde et assurent que certains efforts musculaires sont tout à fait inoffensifs, sinon même salutaires pour autant qu'ils améliorent la circulation sanguine, le métabolisme et surtout la formation d'une circulation collatérale. Les mouvements actifs et la gymnastique curative après un infarctus contribuent à limiter la zone d'ischémie et de nécrose du muscle cardiaque par le développement d'anastomoses, Ce fait mérite toute notre attention. En Union Soviétique, Guefter, Oleïnik (1958) et d'autres se prononcent en faveur d'un régime physique plus actif des malades atteints d'infarctus du myocarde. Il faut reconnaître que le malade peut (et doit) occuper dans le lit dès les premières heures de la maladie la position couchée la plus confortable (et le décubitus dorsal n'est nullement obligatoire), que des mouvements passifs du malade couché sont parfaitement admissibles (qu'on peut le tourner sur le côté, déplacer passivement ses bras, ses jambes, sa tête) dès les premiers jours de la maladie, enfin qu'avec la disparition des manifestations actives de la maladie telles que dynamique négative de l'électrocardiogramme, douleurs, hyperthermie et leucocytose élevée en l'absence d'insuffisance cardiaque (dyspnée !) et vasculaire (hypotension !), ordinairement deux ou trois semaines après l'infarctus, on peut permettre un peu de mobilité physique : mouvements actifs des membres dans le lit, changement de position du corps, position assise pour une courte durée (sur le lit sans laisser pendre les jambes). A cette période il est des raisons de penser que la gymnastique curative rend un grand service : en passant de jour en jour d'un ensemble de mouvements modérés (des bras, des jambes, de la tête, de la poitrine) à un plus large, on peut créer les conditions favorisant un rétablissement plus rapide de la santé.

Comme l'a montré Matoussova (1956), l'entraînement physique est très important dans la période ultérieure, quand le malade passe du repos à un régime élargi ; chez la plupart des malades, en réponse à ces exercices physiques, on remarque des changements

positifs à l'examen ballisto et électrocardiographique comme du pouls et de la tension artérielle ; à de tels malades on doit demander d'intensifier plus ou moins rapidement leurs exercices ; d'autres malades réagissent aux premiers essais par des écarts négatifs, de toute évidence, on doit modifier leur régime progressivement et très prudemment. Un fauteuil spécial facilite le passage à l'activité et à la marche.

L'insuffisance cardio-vasculaire athéroscléreuse ne doit pas non plus exclure les exercices physiques modérés. L'expérience montre qu'un alitement trop prolongé provoque chez ces malades la dépression mentale et l'aggravation progressive de la circulation. Au contraire, des efforts musculaires peuvent favoriser le métabolisme et entraîner le cœur, stimuler la circulation dans le myocarde, c'est-à-dire être utiles, évidemment s'ils sont prescrits graduellement, prudemment, sous contrôle médical. On comprend de ce point de vue l'efficacité des cures de terrain (marche dosée avec ascension graduelle, méthode largement pratiquée pour le traitement des maladies cardiaques dans certaines stations de cure ou sanatoria). L'expérience montre que la cure de terrain à Kislovodsk est efficace dans le cas de cardiosclérose, s'il n'y a pas de troubles cardiaques graves ou aigus.

Dans l'athérosclérose des artères des membres on a recours aux exercices physiques au stade ischémique. Ceux-ci reposent sur une stimulation de la circulation collatérale. Les procédés de gymnastique active des jambes ou des bras sont variés. Ils ont pour complément indispensable le massage des membres, procédé dont on néglige souvent la portée thérapeutique.

Exercices physiques et massages constituent en cas de séquelles de sclérose des vaisseaux cérébraux (hémiplégie, etc.) une thérapeutique importante de rétablissement. La rééducation du système nerveux central à la suite de lésions organiques dues à l'athérosclérose exige des appareils spéciaux qui mobilisent les muscles correspondants, la fonction du langage, etc. (type Zedler). Nous avons eu l'avantage de visiter l'Institut du professeur Rusk à New-York et de constater les résultats importants obtenus là par les méthodes de rééducation.

Le *traitement en station de cure* n'est pas d'une moindre importance pour les cardioscléreux. Naturellement, les athéroscléreux coronariens ou cérébraux qui présentent des troubles graves (stades tardifs de la maladie) ne doivent pas être envoyés en station de cure. Mais rien ne s'oppose à l'envoi des autres en sanatoria dans des stations climatiques favorables, c'est-à-dire dont l'action des facteurs balnéologiques est reconnue bénéfique sur le système nerveux, le métabolisme et la fonction de l'appareil cardio-vasculaire. Chikhov (1958) estime qu'on peut recommander un traitement en stations thermales bicarbonatées, sulfureuses ou à radon aux athéroscléreux cardioscléreux aux stades précoces s'ils ne présentent

pas de crises angineuses et de troubles de la conduction, d'infarctus du myocarde dans l'anamnèse, de signes cliniques et électrocardiographiques d'insuffisance coronarienne chronique ou de lésions prononcées du myocarde.

En cas de sensations douloureuses précordiales du type angine de poitrine, le traitement balnéologique produit un effet varié : quand les douleurs dépendent de perturbations de l'innervation (troubles psychogènes et vaso-moteurs), sous l'influence des bains en station thermale elles s'atténuent chez de nombreux malades et disparaissent même provisoirement ; quand les douleurs sont d'origine scléreuse, elles diminuent rarement et souvent même elles empirent. Selon Sigal (1933), les bains bicarbonatés d'action vagotropique peuvent amener le rétrécissement des coronaires et l'apparition de crises angineuses, aussi cette cure ne convient-elle pas aux malades souffrant d'insuffisance coronarienne. On sait que les bains de narzan sont d'une certaine utilité en cas d'insuffisance cardiaque modérée et donc indiqués (associés au régime sanatorial, à la cure de terrain, etc.) lors de cardiosclérose sans angor. L'amélioration de l'état fonctionnel du myocarde dans la cardiosclérose est obtenue par des bains au radon à Tskhaltoubo (Valédinski, Tsitlanadzé) et à Bélokourikha (A. Miasnikov, Baranova, Cherchevski). Les bains sulfureux et au radon de Matsesta sont de plus indiqués lors de cardiosclérose associée à des troubles métaboliques tels que la goutte, ainsi que lors de troubles ischémiques des membres inférieurs. Sous l'influence des eaux thermales, la circulation dans le réseau vasculaire périphérique s'améliore en cas de processus thrombo-ischémiques de n'importe quelle étiologie. Nous avons constaté à maintes reprises les bons résultats thérapeutiques d'une cure à Sotchi-Matsesta ou Tskhaltoubo (de même que de bains artificiels sulfureux ou au radon) dans l'athérosclérose des artères des membres inférieurs (au Ier stade) et nous estimons que ce traitement est particulièrement précieux pour ce genre de maladie.

Il ressort des communications faites par Spéranski (1958) que les bains sulfureux et au radon agissent sur la teneur en iode de la thyroïde, ainsi que sur la sécrétion des œstrogènes et le fonctionnement des surrénales (à en juger d'après l'évaluation des 17-cétostéroïdes). Les bains sulfureux stimulent la fonction thyroïdienne, alors que les bains au radon l'inhibent plutôt, les bains à l'extrait de pin restent sans action sur elle. Le métabolisme basal, le taux du cholestérol sanguin varient en conséquence. Ainsi, du point de vue prophylactique et thérapeutique, dans l'athérosclérose un traitement balnéaire sulfureux est plus utile qu'un traitement au radon. Comme ces données l'indiquent, à côté d'influences analogues exercées sur le système nerveux par des sources diverses, il existe incontestablement des différences dans leurs effets, en particulier sur les processus endocriniens et métaboliques.

Les facteurs climatiques qui représentent, sans le moindre doute, un aspect important du traitement sanatorial des athéroscléreux en station de cure, ont aussi par eux-mêmes leur valeur propre. L'influence des facteurs météorologiques sur le système cardio-vasculaire, surtout dans l'athérosclérose et la maladie hypertensive, a été étudiée par de nombreux auteurs (Danichevski, Oumidova, Tatévossov, Mansourov, Allaberdyev, Tchékine, Vilenski). Leurs recherches montrent que les malades supportent mal les variations brusques de pression atmosphérique. La fréquence des troubles coronariens est particulièrement grande quand le temps est incertain, au printemps et à l'automne, quand l'humidité de l'air est élevée, en période de grands vents, etc. Dans l'athérosclérose les facteurs météorologiques agissent particulièrement sur la circulation cérébrale (augmentation des ictus apoplectiques lors de brusques changements atmosphériques). Iourage (1961), collaborateur de l'Institut de Thérapeutique, a constaté un rapport direct entre le temps et les crises angineuses.

On peut envisager de nombreux endroits où les malades cardio-vasculaires se sentiront bien. Toutefois, il faut remarquer que le traitement climatique des athéroscléreux au sens où nous l'entendons pour d'autres malades (asthme, pneumosclérose, tuberculose) n'existe pas encore. Les conditions les plus favorables sont réalisées quand : a) le sanatorium est situé à faible altitude (moins de 1 000 m) ; b) le temps égal, constant ; c) le climat doux et tiède (sans être trop chaud). La proximité de la mer est bienfaisante seulement en l'absence d'humidité trop forte. Les vents violents sont au plus haut point indésirables.

Il ne fait aucun doute que les athéroscléreux (en particulier les angineux ou ceux ayant subi un infarctus du myocarde ou une apoplexie) ont besoin d'un séjour en sanatorium à la campagne.

Selon les observations de Epstein (1958) à Pérédelkino, à l'un des sanatoria des environs de Moscou, les malades cardiaques après infarctus se rétablissent avec profit. Le traitement en sanatorium cardiologique à la campagne est indiqué 2-3 mois après la période aiguë d'infarctus du myocarde ; le traitement sanatorial se compose d'un ensemble d'exercices tonifiant l'appareil cardio-vasculaire et le système nerveux (promenades modérées, gymnastique curative, aérothérapie).

Les athéroscléreux doivent largement bénéficier des sanatoria régionaux ; si on peut envoyer les malades dans les stations de cure éloignées au Ier stade de la maladie (ou en tout cas suffisamment longtemps après les manifestations actives), dans un sanatorium régional (de type clinique) on peut diriger les malades atteints de n'importe quelle forme et ce immédiatement après leur sortie de clinique.

Evaluation de la capacité de travail

Du point de vue de l'appréciation de la capacité de travail, les formes d'athérosclérose peuvent se répartir en trois catégories.

La *première* comprend les sujets au stade ischémique de la maladie, de n'importe quelle localisation, à savoir les malades atteints de troubles mineurs de la circulation coronarienne et cérébrale, et en particulier les angineux dont les crises ne sont ni graves ni fréquentes. Ces sujets doivent poursuivre leur activité. Il ne faut pas leur permettre de douter qu'ils ne puissent conserver leur capacité professionnelle. Une personne qui craint de perdre sa faculté de travail l'a déjà perdue dans une certaine mesure, inéluctablement elle devient neurasthénique à la seule pensée de quitter une activité qu'elle aime et commence à regarder son travail habituel comme une charge néfaste à sa santé périclitante. Il faut persuader le malade qu'il peut poursuivre son œuvre et que cela est utile au maintien de son sentiment de bien-être. L'expérience montre que les malades prématurément reconnus invalides et privés de leur activité habituelle non seulement éprouvent rarement un soulagement mais se sentent plus mal, souffrent plus de leur système nerveux, de même que des manifestations coronariennes, cardiaques et cérébrales de l'athérosclérose. Ainsi, l'interruption de travail et le passage à l'invalidité s'accompagnent souvent d'une aggravation des crises angineuses; vertiges, essoufflement apparaissent. Certes, cela dépend pour beaucoup du caractère de travail (toute tension trop forte doit être diminuée, on peut, si l'environnement est défavorable au malade, le changer de place).

La *seconde catégorie* comprend les malades ayant subi dans le passé un infarctus du myocarde ou souffrant de cardiosclérose sans insuffisance cardiaque ni fibrillation auriculaire. La capacité de travail de ces sujets est souvent, mais non toujours, plus ou moins limitée. Toutefois, tout médecin connaît suffisamment d'exemples de patients ayant eu dans le passé un infarctus du myocarde, quelquefois même réitéré, conservant une aptitude au travail surprenante. S'il s'agit d'un travail qui ne s'accompagne pas d'efforts musculaires violents ou de forte tension nerveuse, ils s'y montrent aptes souvent pendant de longues années. Khvilivitskaïa et coll. (1958) étudièrent la capacité fonctionnelle de sujets ayant subi un infarctus. Les commissions d'expertise médicale du travail de trois arrondissements de Léningrad examinèrent 520 personnes. Il s'avéra que 73 % des hommes ayant subi un infarctus du myocarde reprenaient par la suite leur profession (pour les femmes ce pourcentage était plus faible : 46 %). Sur le nombre de malades occupés à un travail musculaire, 55 % poursuivaient une occupation, la plupart ayant quitté leur premier travail pour un plus facile (près de 37 % des malades après infarctus accomplissaient le même travail ou un autre s'en rapprochant). Parmi les intellectuels, après

infarctus, 70 % poursuivaient leur travail, seulement 5 % avaient changé de profession. La première année qui suit un infarctus, 87 % des malades sont reconnus inaptes au travail, on leur donne le IIe degré d'invalidité (plus rarement le IIIe). Un an après, à un deuxième examen, du IIe degré nombre de malades passent au IIIe degré d'invalidité, c'est-à-dire à la catégorie des sujets partiellement inaptes au travail.

D'après ces données et d'autres analogues (Foguelson, 1948 ; Karamychev, 1957), la conclusion s'impose que les malades de cette catégorie ont besoin qu'on leur accorde l'invalidité pour une période de 6 mois à 1 an mais que, par la suite, ils doivent reprendre leur activité professionnelle. Il faut rattacher à ce groupe les cardioscléreux ne présentant pas d'infarctus du myocarde (et dont la circulation est compensée).

La *troisième catégorie* comprend : a) les malades souffrant de crises angineuses persistantes et fréquentes sur fond d'athérosclérose coronarienne sténosante ; b) ceux ayant subi des infarctus du myocarde réitérés et prolongés ; c) ceux atteints d'anévrisme cardiaque ; d) les cardioscléreux présentant des symptômes d'insuffisance circulatoire ; e) ceux qui manifestent des troubles de la conduction importants et persistants. Les malades de cette catégorie ne peuvent généralement plus remplir leurs fonctions professionnelles et doivent soit en être libérés totalement, soit être soumis à des conditions de travail plus faciles avec limitation notable du temps de travail (soit travailler à domicile).

Il faut rattacher à cette catégorie les athéroscléreux cérébraux qui ont eu une apoplexie ou subi des lésions destructives plus graves du cerveau.

Le problème de la capacité de travail des malades présentant des formes de cardiosclérose sans symptômes de décompensation mais accompagnées de fibrillation auriculaire est à trancher individuellement. L'expérience montre que bien que la fibrillation auriculaire aggrave le cours de la cardiosclérose athéroscléreuse, elle est parfois relativement bien supportée par les malades. Nombre de sujets atteints de fibrillation auriculaire poursuivent leurs occupations habituelles en prenant régulièrement de petites doses de digitale ou de digitaliques.

Ordinairement, l'arythmie extrasystolique ne retentit pas sur la capacité de travail, car on peut l'observer de longues années chez les coronariens dont le mal ne progresse pas. C'est seulement en présence de salves d'extrasystoles continues ou de pararythmie (bigéminisme, etc.) et d'autres formes accusées de cardiosclérose que l'on est amené à demander de suspendre l'activité professionnelle.

L'hypertension artérielle combinée à l'athérosclérose exige une expertise pour le placement, il faut en effet tenir compte de ce que certaines conditions professionnelles agissent sur le tonus vascu-

laire, sur l'activité des appareils vaso-presseurs. Dans certains cas, l'hypertension assombrit le pronostic professionnel, mais elle ne doit pas, elle non plus, inciter à recommander aux malades de passer à l'invalidité, parce que ce fait leur est toujours pénible.

D'une façon générale, il faut tenir compte de ce que certaines formes d'athérosclérose exigent une forte limitation de tout travail, physique ou intellectuel, d'autres, seulement du travail physique et permettent de poursuivre pleinement une activité intellectuelle. Ainsi, dans l'athérosclérose des artères des membres inférieurs les malades n'ont nulle raison de restreindre leurs occupations intellectuelles, alors que bien sûr le travail musculaire des jambes doit être limité, le travail des bras étant librement autorisé, si les artères ne sont pas atteintes. Cet exemple montre qu'en évaluant la capacité de travail des athéroscléreux, on doit considérer de multiples aspects du processus pathologique ; nous recommandons de tenir compte non seulement du stade mais aussi de la forme et de la localisation de la maladie et de respecter les principes de classification de l'athérosclérose exposés dans cet ouvrage.

Par elle-même la constatation que des cardioscléreux, et entre autres des sujets ayant subi un infarctus du myocarde, poursuivent leur ancien travail ne dit nullement les formes concrètes de travail et le degré de limitation de l'activité professionnelle qui doivent être reconnus rationnels ou désirables. Si des individus présentant un anévrisme cardiaque continuent parfois à travailler, la chose doit être reconnue indésirable du point de vue médical, bien que psychologiquement compréhensible.

L'incapacité professionnelle due à l'athérosclérose entraîne souvent la cessation des occupations actives, c'est-à-dire une activité réduite, le passage à la « vita minima ». L'athérosclérose est un des principaux chaînons de la vieillesse. Il est naturel que les personnes qui veulent s'opposer à une sénescence précoce et ne pas devenir des invalides poursuivent leur travail malgré l'angine de poitrine, l'hypertension, les infarctus. Il est clair que des recommandations scientifiquement fondées sont nécessaires aux athéroscléreux afin qu'ils mettent à profit ce qui leur reste de capacité professionnelle, afin que ces individus, ayant souvent une riche expérience et supérieurement experts dans diverses sphères de la science et des arts, continuent à accomplir leurs fonctions utiles à la société et à l'Etat.

La médecine lutte pour prolonger la vie humaine, mais cette vie doit être active, créatrice.

RELATIONS ENTRE LA MALADIE HYPERTENSIVE ET L'ATHÉROSCLÉROSE

Chapitre XI

PROBLÈMES POSÉS PAR LA COMMUNAUTÉ D'ORIGINE

Si on évoque rétrospectivement les maladies cardio-vasculaires telles que les médecins du siècle passé se les représentaient, c'est seulement à la fin du siècle que l'on trouve des références à l'hypertension artérielle en tant que symptôme de néphropathie ou d'athérosclérose. Si nous excluons les néphropathies inflammatoires (mal de Bright), l'hypertension s'associait à l'époque à la sclérose des vaisseaux rénaux ; dans la suite, on souligna le caractère de cette dernière en tant que sclérose des artérioles rénales (artériolosclérose) tandis que le problème du rôle joué par la sclérose des grosses artères rénales dans le développement de l'hypertension ne se posait pas, et ce n'est que ces temps derniers qu'on a commencé à l'éclaircir. A la lumière d'une autre interprétation de l'hypertension, l'augmentation de la tension artérielle est considérée comme une manifestation de la fibrose artériocapillaire de Hull et Sutton, c'est-à-dire comme la sclérose des artérioles d'organes et tissus divers (pas seulement rénaux). Ces deux interprétations de l'hypertension regardaient celle-ci comme un symptôme secondaire dû à la sclérose des fines artères.

Une interprétation de l'hypertension tout à fait différente de ces deux premières fut donnée par Huchard qui considéra l'élévation de la tension artérielle comme une présclérose, c'est-à-dire comme l'état précédant le développement de la sclérose proprement dite. Cette interprétation frappe par sa clairvoyance : elle réunit dans un mot les problèmes cruciaux de la question. Le mot même dicte une nouvelle compréhension : a) l'hypertension est présentée comme un état fonctionnel précoce ; b) elle est intimement liée à l'artériosclérose ; c) elle détermine en quelque sorte la sclérose : sans présclérose (c'est-à-dire hypertension) pas de sclérose. L'idée du célèbre clinicien français, exprimée par lui en un mot, a fait naître par la suite un intérêt pour l'hypertension non rattachée à l'atteinte primitive des reins, et par là a frayé la voie de son étude.

Si donc on laisse de côté les formes rénales de l'hypertension, historiquement la première notion constituée c'est que l'hypertension (essentielle) est un état favorisant l'artériosclérose ou, tout

au moins, un stade antérieur à l'artériosclérose intimement lié à celle-ci et en faisant en quelque sorte partie. Et si, dans cet ouvrage, nous posons le problème des rapports intimes entre la maladie hypertensive et l'athérosclérose, nous n'oublions certes pas que ce problème a été posé de façon lapidaire et brillante il y a déjà 100 ans.

Plus tard, quand apparurent des travaux confirmant la cause et l'importance des troubles métaboliques dans le développement de l'artériosclérose (athérosclérose) et que se constitua la théorie dite cholestérolique de l'athérosclérose, le rôle joué par l'hypertension dans son origine recula au second plan (au nombre des facteurs renforçant mécaniquement le processus athéroscléreux). Grâce aux recherches d'Anitchkov et du laboratoire qu'il dirige, l'athérosclérose a commencé d'être considérée comme un processus pathologique provoqué par un trouble du métabolisme cholestérolique principalement d'origine alimentaire. Au cours des années vingt, la maladie hypertensive, objet des recherches de Lang et de sa clinique, a commencé à être regardée comme une entité nosologique particulière d'origine neurogène, dans laquelle le symptôme principal est le dérèglement fonctionnel du tonus vasculaire. La délimitation des deux maladies a été généralement admise, aussi bien en U.R.S.S. qu'à l'étranger. Dans le manuel de Lang (1938) consacré aux affections de l'appareil cardio-vasculaire, ces deux maladies sont dans l'exposé insolitement éloignées l'une de l'autre : la maladie hypertensive étant décrite dans la partie traitant des maladies nerveuses fonctionnelles (maladie de l'appareil neurohumoral réglant la circulation), alors que l'athérosclérose est au chapitre *Affections des vaisseaux sanguins* ; dans le texte des deux chapitres, il serait difficile de trouver des données établissant quelque chose de commun entre ces deux affections.

Ces temps derniers ont vu surgir un certain nombre de raisons obligeant à revoir cette question. Elles seront exposées par la suite. La pratique en tout cas fait comprendre qu'il faut rapprocher ces formes. Non sans raison, l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S. s'est rendue compte depuis longtemps qu'il était nécessaire de considérer la maladie hypertensive, l'athérosclérose et l'insuffisance coronarienne comme un problème unique (ce qui s'est exprimé dans la formation d'une commission spéciale et dans la recommandation d'étudier ces formes en liaison étroite l'une avec l'autre comme cela se fait à l'Institut de Thérapeutique, centre principal d'étude de ce problème).

Si on part d'un point de vue médical et pratique, la parenté de ces deux entités nosologiques ne soulève aucune contestation. On a en effet très souvent à poser à un hypertendu le diagnostic d'athérosclérose (et l'on a de bonnes raisons pour cela). Chez les malades, l'athérosclérose, l'hypertension artérielle et l'insuffisance coronarienne sont intimement mêlées. Si à un moment donné on

ne constate pas chez un athéroscléreux coronarien d'augmentation de la tension artérielle, l'étude de l'anamnèse trahit souvent l'existence d'hypertension dans le passé. La prédisposition héréditaire même comme l'étude des conditions de leur apparition, de l'importance du milieu et du caractère de la profession des patients indiquent combien ces deux maladies sont étroitement liées.

Certes, les différences clinico-anatomiques entre les deux affections sont assez grandes et ne permettent pas de les réunir en un tout (de les considérer au sens clinico-anatomique comme une même maladie). Mais sous les rapports biologique général, épidémiologique, étiologique, ces deux formes sont si proches l'une de l'autre qu'on les croirait sœurs, sinon ne faisant qu'une. Ainsi, la notion de forme nosologique tout au moins en ce qui concerne ces deux maux essentiels de l'humanité apparaît comme conventionnelle : du point de vue clinico-anatomique ces maladies peuvent différer tout en étant identiques au point de vue biologique et étiologique. Elles doivent tout au moins faire partie d'un même groupe, comme on réunit maladies allergiques, collagénoses, etc., mais toutefois, en un sens beaucoup plus étroit que l'on ne groupe maladies infectieuses, tuberculose, syphilis, etc., maladies par leur nature spécifiquement différentes sous tous les rapports.

Aspect épidémiologique

La maladie hypertensive et l'athérosclérose (et l'insuffisance coronarienne) ont beaucoup de points communs en ce qui concerne leur fréquence suivant l'âge, les conditions de travail, les divers pays du monde, etc., mais en même temps, présentent certaines différences sous le rapport épidémiologique, par exemple en ce qui concerne le rôle du sexe, des conditions d'alimentation, etc.

Examinons tout d'abord l'influence de l'âge. On ne saurait nier qu'il existe une grande ressemblance sous ce rapport entre les deux maladies. Si, autrefois, on rattachait à la notion d'athérosclérose l'idée de sénescence, de maladie des personnes âgées, l'hypertension était regardée comme l'« automne de la vie humaine », la « diathèse des quinquagénaires ». Actuellement, les deux maladies ont rajeuni au même degré : la maladie hypertensive ne se rencontre pas si rarement chez les adolescents et l'athérosclérose coronarienne (avec infarctus du myocarde) est parfois décelée chez des jeunes gens de 25 ans. La fig. 85 présente les données recueillies à l'Institut de Thérapeutique au cours de l'année 1964 (Baranova). On y remarque que les deux colonnes correspondant à l'âge des hypertendus et des malades atteints d'infarctus du myocarde sur terrain athéroscléreux (sans hypertension) s'élèvent parallèlement à chaque décennie de la vie. Certes, elles ne coïncident pas : les hypertendus sont en moyenne plus jeunes que les malades atteints d'infarctus. Mais l'infarctus du myocarde n'est qu'une manifes-

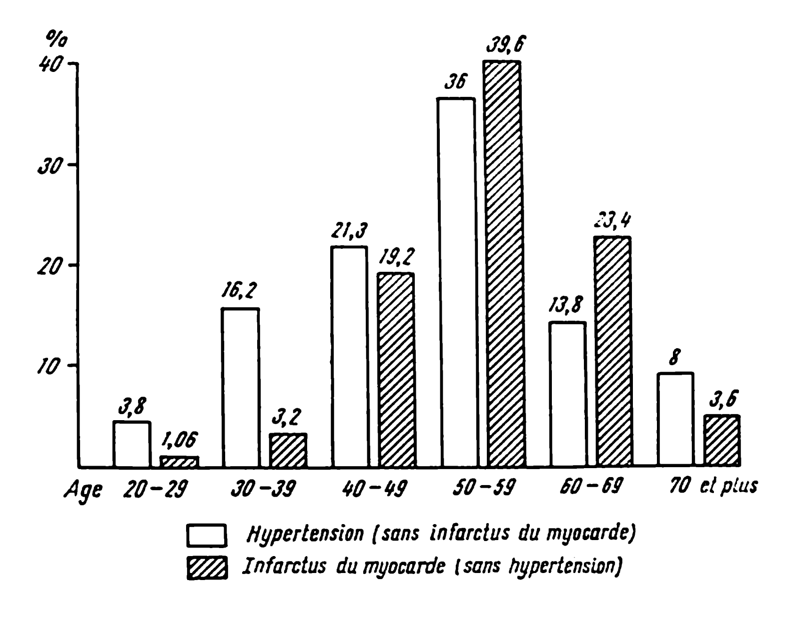


Fig. 85. Age d'hypertendus hommes (sans infarctus du myocarde) et de malades atteints d'infarctus (sans hypertension) d'après les données de l'Institut de Thérapeutique

tation tardive de l'athérosclérose coronarienne et il est certainement précédé d'une période plus ou moins longue d'athérosclérose évolutive aussi bien dans sa période préclinique qu'à son stade ischémique, alors que la durée de la période asymptomatique de la maladie hypertensive peut être plus courte parce qu'on mesure actuellement partout la tension artérielle et que les malades sont suffisamment informés sur cette affection. Afin de préciser cette question, nous avons comparé la durée de la période d'athérosclérose coronarienne chez les malades atteints d'infarctus du myocarde et qui avaient présenté durant un certain temps des crises angineuses dans l'anamnèse et la durée de la période pendant laquelle on avait décelé chez les hypertendus une élévation de la tension artérielle dans le passé. Il s'est avéré que les deux catégories de données étaient très proches l'une de l'autre. De telles confrontations permettent de conclure que du point de vue clinique, l'hypertension commence un peu plus tôt que l'athérosclérose des coronaires. Mais on ne sait pas encore clairement laquelle des deux formes précède en réalité l'autre. Si nous savons parfaitement qu'il existe une certaine tendance à l'hyperréactivité chez les élèves des grandes classes, nous n'ignorons pas non plus que la lipoïdose artérielle commence à cet âge. Et pourtant les deux formes se rencontrent

le plus souvent à l'âge mûr. Le profil d'âge des deux formes nosologiques est ainsi très semblable.

Les données liées au sexe dans la morbidité de la maladie hypertensive et de l'athérosclérose coronarienne sont quelque peu différentes. Les hommes et les femmes souffrent de la maladie hypertensive avec une fréquence presque identique, alors que l'athérosclérose des coronaires (et d'autres localisations) s'observe 2-3 fois plus parmi les hommes que parmi les femmes. On pourrait croire qu'il existe des facteurs endocriniens favorisant le développement de l'athérosclérose chez les hommes (influence des hormones génitales) ; il est vrai que chez les femmes occupées à un travail exigeant une grande tension nerveuse, la fréquence de l'infarctus du myocarde augmente et la différence entre hommes et femmes se nivelle alors considérablement. Il est possible donc que le facteur endocrinien soit seulement un terrain favorisant ou non le développement de l'infarctus, qu'il détermine la différence entre la morbidité chez les femmes et chez les hommes sur un plan général, mais qu'il recule de lui-même quand se manifeste l'influence d'un facteur plus important, neurogène, lié aux conditions de l'activité professionnelle.

Nous avons mentionné plus haut des données selon lesquelles, chez les femmes, le retour d'âge favorise l'apparition d'athérosclérose coronarienne. A la période climatérique, cette maladie s'observe chez elles aussi fréquemment que chez les hommes. Ce fait parle sans aucun doute en faveur de l'importance des facteurs endocriniens dans le développement de l'athérosclérose. Mais il est remarquable que la maladie hypertensive aussi devient plus fréquente et plus accentuée chez les femmes ménopausées. Par conséquent, la ménopause favorise dans une même mesure la maladie hypertensive et l'athérosclérose coronarienne chez les femmes. Ainsi la prédisposition à ces deux maladies n'est pas la même pour les deux sexes : la différence réside dans l'influence protectrice des hormones génitales femelles contre l'athérosclérose ; quand cette fonction hormonale s'éteint, la fréquence des deux maladies augmente. De fortes influences neurogènes peuvent affaiblir la résistance de l'organisme féminin au développement de l'athérosclérose coronarienne. Ces confrontations montrent que malgré leur fréquence différente suivant le sexe, ces maladies ont sous ce rapport beaucoup de traits communs.

Un autre aspect sous lequel on peut comparer les deux maladies c'est le genre de profession. La maladie hypertensive comme l'athérosclérose (tout au moins coronarienne et cérébrale, c'est-à-dire les formes constituant la majorité écrasante des cas) sont en rapport étroit avec les conditions de travail et cela dans le même sens : ces deux formes sont d'autant plus fréquentes que la composante neuropsychique est plus prononcée dans le travail. Si on considère des groupes professionnels différents dans lesquels le travail

s'accompagne d'une grande tension nerveuse et qu'on les compare à ceux dans lesquels le travail n'est pas lié à une forte charge psychique, les deux maladies, hypertension et athérosclérose, présentent un tableau remarquablement proche. La fig. 86 reflète ces données qui sont la somme des observations réalisées par les collaborateurs de l'Institut de Thérapeutique. Le premier groupe comprend des ingénieurs et techniciens, des médecins et scientifiques, des cadres administratifs, des comptables, des artistes, etc., le deuxième, des travailleurs manuels de diverses entreprises au travail modéré ne s'accompagnant pas de tension nerveuse excessive. On

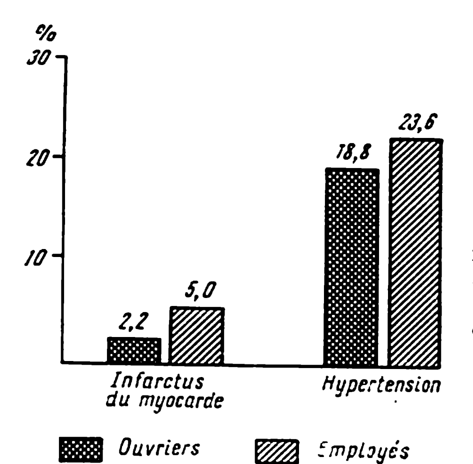


Fig. 86. Fréquence de l'infarctus du myocarde et de l'hypertension chez les travailleurs manuels et intellectuels (hommes de 40-60 ans)

On entend par hypertension une tension artérielle supérieure à 140/90 mm Hg

a pris en considération la tranche d'âge dans laquelle les deux maladies se rencontrent assez souvent, celle de 40 à 60 ans, et on ne présente que les données se rapportant aux hommes. Il ressort nettement que la différence dans la fréquence de ces maladies vasculaires n'est pas très accusée entre ces deux groupes et que c'est en en ce qui concerne l'athérosclérose coronarienne qu'elle se manifeste le plus fortement. Toutefois, il est impossible de se défaire de l'impression que les deux affections dépendent dans une certaine mesure des mêmes conditions d'activité professionnelle.

Certes, ces rapports ne peuvent être découverts dans toutes les professions. Comme nous l'avons dit au premier tome, on a relevé parmi les employés du Central télégraphique de Moscou une fréquence d'hypertension beaucoup plus grande que pour la moyenne de la population moscovite. Dans cette série d'observations on n'a constaté aucune tendance des employés de cet établissement à l'insuffisance coronarienne ou à d'autres formes de l'athérosclérose. Mais le contingent examiné était principalement composé de jeunes femmes (téléphonistes). Il est évident que des facteurs s'opposant au développement de formes cliniques graves d'athéro-

sclérose pouvaient, dans ce cas, entrer en jeu. Cet exemple montre que les conditions épidémiologiques qui déterminent la fréquence des maladies comparées peuvent être mitigées par la composition des groupes étudiés.

Comme le montrent les données épidémiologiques se rapportant à la maladie hypertensive et à l'athérosclérose, une faible activité physique favorise le développement de l'une et de l'autre maladie. Que l'on compare l'intensité du travail musculaire suivant les diverses professions à la fréquence des maladies vasculaires et l'on se rend compte assez nettement que ce sont des grandeurs inversement proportionnelles : en cas de forte activité musculaire, les affections vasculaires sont plus rares, en l'absence d'efforts musculaires, plus fréquentes ; on constate de plus entre la maladie hypertensive et l'athérosclérose coronarienne une similitude sous ce rapport.

Il est bon ici de dire deux mots de l'extension des deux maladies parmi les populations citadine et rurale. Bien que les conditions de vie à la campagne et à la ville aient tendance à se niveler, elles diffèrent encore beaucoup : dans une grande ville moderne, la cadence de la vie est plus rapide et ses aspects plus compliqués qu'à la campagne, sans parler du bruit des transports, etc. Comme nous l'avons déjà signalé, parmi la population rurale la maladie hypertensive et l'athérosclérose coronarienne se rencontrent moins souvent.

Passant à l'appréciation comparative de la maladie hypertensive et de l'athérosclérose suivant les pays, nous retrouvons également certains parallèles. Ainsi, il est largement connu que la maladie hypertensive (hypertension essentielle) a pris une grande extension aux Etats-Unis au cours des 2-3 dernières décennies.

Mais au cours de la même période, dans ce même pays, l'attention a été attirée par la très grande fréquence des atteintes athéroscléreuses, surtout coronariennes. On a peut-être d'abord cru que l'hypertension occupait la première place, mais bientôt l'athérosclérose est devenue le problème nº 1. En Union Soviétique, ces deux maladies sont moins répandues et pourtant il nous a paru à nous aussi d'abord que l'hypertension devait tenir le premier plan, toutefois l'athérosclérose coronarienne s'est avérée bientôt le problème « majeur » de l'angiocardiologie. Certes, le fait que dans deux grands pays l'attention des établissements scientifiques et cliniques se soit reportée de l'hypertension sur l'athérosclérose ne diminue pas l'importance de la première ; il s'explique par la découverte de méthodes efficaces de traitement de celle-ci, par son évolution plus bénigne, ce qu'on ne saurait dire à un même degré de la seconde. Si on examine les pays dans lesquels l'hypertension est relativement moins répandue, on constate que l'athérosclérose coronarienne y est également moins fréquente. Parmi la population de certains pays d'Amérique latine, comme le Brésil, on rele-

vait dans un passé récent une moindre extension (en comparaison de l'Amérique du Nord) de la maladie hypertensive et de l'athérosclérose. Certaines données indiquent, il est vrai pour quelques pays, des écarts entre ces deux maladies. Ainsi White faisait savoir que dans certaines régions africaines l'hypertension artérielle est très répandue, alors que la maladie coronarienne y est très rare. On peut objecter, premièrement, que la durée de vie de la population de ces pays est plus courte et que, par conséquent, l'athérosclérose coronarienne n'a pas le temps de se développer sous une forme clinique manifeste. De plus, le diagnostic de troubles coronariens est beaucoup plus difficile à établir que celui d'hypertension : chez les Africains, les douleurs angineuses peuvent manquer, être mal exprimées, mal interprétées, les investigations électrocardiographiques sont rares et limitées, etc., alors que le diagnostic d'hypertension se pose au moyen d'un procédé aussi élémentaire que la mesure de la tension artérielle. Deuxièmement, l'hypertension chez certaines tribus noires d'Afrique peut être néphrogène en raison du grand nombre de maladies infectieuses, virales et parasitaires qui affectent la population, sans parler du régime alimentaire (hydrosalin) dont l'importance, pour le développement d'une forme particulière d'hypertension, a été étudiée sur un des atolls de la zone tropicale du Pacifique et portée à l'attention au VIe Congrès International de l'Alimentation d'Edimbourg par Maddocks, en 1963. Or, il faut remarquer que nous confrontons avec l'athérosclérose non pas l'hypertension en tant que symptôme mais la maladie hypertensive.

Il est intéressant de suivre aussi la dynamique de la morbidité de l'hypertension et de l'athérosclérose (coronarienne) sur une durée plus ou moins prolongée. Pendant la période écoulée depuis la Première guerre mondiale on a observé, d'après les statistiques américaines, une extension extrême de l'hypertension et de l'athérosclérose en comparaison des autres maladies. Certes, il n'en a pas été toujours ainsi. A Léningrad, après le blocus il y avait dans les cliniques un grand nombre d'hypertendus, alors que les cas d'infarctus du myocarde étaient très rares (en raison de la forte carence en graisses alimentaires et de la diminution de la lipoïdose artérielle).

Nul doute que les conditions d'alimentation retentissent sur l'apparition de l'athérosclérose comme nous l'avons montré plus haut. Mais une consommation excessive de graisse animale et de cholestérol ne joue probablement pas un aussi grand rôle dans le développement de la maladie hypertensive, en tout cas dans les ouvrages médicaux il n'y a pas de données relatives à cela. Bien plus, Keys, Malmros et autres spécialistes réputés n'ont pas relevé de corrélation nette entre le caractère de l'alimentation et la tendance à l'hypertension, alors que la corrélation entre l'alimentation et la tendance à l'hyper-

cholestérolémie et à l'athérosclérose coronarienne est assez nette. Il en découle que, comme facteur alimentaire, les graisses animales ressortissent probablement au problème de l'origine de l'athérosclérose mais non à celui de la maladie hypertensive. Par conséquent, parmi les données épidémiologiques ce facteur est un de ceux qui donnent une certaine spécificité à l'athérosclérose, par rapport à la maladie hypertensive. Nous avons vu, il est vrai, que tous les chercheurs ne sont pas enclins, loin de là, à admettre qu'une alimentation riche en graisse est le facteur étiologique principal de l'athérosclérose, pourtant on ne saurait nier tout à fait son importance. Sans doute que n'étant pas essentiel, il ne réunit pas les deux maladies et ne fait qu'introduire d'importantes particularités pathogéniques dans le développement de l'une d'elles. Au reste, il faut dire que notre collaborateur Glazounov, qui a établi une corrélation certaine bien qu'incomplète entre le caractère de l'alimentation et la fréquence de l'infarctus du myocarde dans plusieurs villes de l'U.R.S.S. (Tallinn, Douchambé et Arkhangelsk), a relevé également une différence peu accusée mais régulière dans les niveaux de tension artérielle. Une tendance à une élévation de la tension artérielle a été constatée à Tallinn dont les habitants couvrent leur besoin en calories par des graisses animales, et on a trouvé également chez eux un taux plus élevé de la cholestérolémie et une plus grande fréquence des infarctus du myocarde que chez les habitants de Douchambé qui non seulement consomment moins de graisses animales en pourcentage mais ont, respectivement, une cholestérolémie plus basse et une fréquence moins grande d'infarctus, ainsi que des niveaux de tension artérielle inférieurs. Une différence de tension ne signifie pas forcément une différence de fréquence de la maladie hypertensive, mais comme nous l'avons vu sur le diagramme correspondant, l'hypertension est également plus rare en R.S.S. de Tadjikie et plus fréquente en Estonie. On ne saurait passer à côté de telles confrontations ni les expliquer par une fortuité dans le choix des données.

Ainsi, dans l'épidémiologie de la maladie hypertensive, d'une part, et de l'athérosclérose coronarienne, de l'autre, nous trouvons nombre de points communs mais aussi certaines différences. Dans l'ensemble, ressort l'impression que les facteurs principaux à la base de l'extension prise par ces deux maladies sont très proches.

Aspect étiologique

L'origine des deux maladies est en rapport étroit avec des surtensions nerveuses, chocs psychiques, affects excessifs, etc. Nous donnons ici les confrontations de certains exemples. Ainsi le *Tableau 11* compare l'analyse des troubles neurogènes précédant immédiatement la maladie hypertensive avec celle des mêmes troubles dans l'athérosclérose coronarienne (cette catégorie compre-

Tableau 11

Facteurs précédant l'apparition de la maladie hypertensive et de l'infarctus du myocarde

	Maladie hypertensive	Infarctus du myocarde
Surtension psycho-émotionnelle aiguë et choc nerveux	25 } 70%	31 } 69%
Tension psycho-émotionnelle prolongée	45	38
Traumas crâniens fermés	6	6
Combinaison d'une surtension nerveuse et d'un surmenage physique	10	5
Surmenage physique	5	10
Absence de facteur déterminé	9	10

nant aussi bien les cas d'infarctus du myocarde que ceux d'angine de poitrine d'effort).

Nous constatons une nette coïncidence dans les données relatives à ces deux formes nosologiques. Cela est d'autant plus significatif que l'on compare des formes dont l'évolution est différente, la maladie hypertensive n'en reste pas moins une affection possédant un symptôme constant et durable : l'élévation de la tension artérielle (malgré toutes les oscillations que celle-ci connaît), alors que l'athérosclérose coronarienne ne se manifeste que par des douleurs périodiques. Si on compare les facteurs neurogènes précédant les crises hypertensives avec ceux qui précèdent l'infarctus aigu du myocarde, la coïncidence est encore plus nette : pratiquement, ces deux incidents sont dus aux mêmes causes. Les observations relatives à l'apparition de crises hypertensives et coronariennes en fonction de variations brutales des conditions météorologiques (voir plus haut) sont elles aussi suffisamment significatives.

Les facteurs prédisposant à ces deux maladies sont eux aussi étroitement liés. On sait que le diabète sucré qui s'accompagne si souvent d'athérosclérose a également une certaine tendance, moins marquée il est vrai, à s'associer à la maladie hypertensive. Autrefois, on l'expliquait par une communauté de terrain : l'artériolosclérose ; celle-ci, dans certains cas frappant plus fortement les artérioles rénales, entraînait l'hypertension et, dans d'autres, s'en prenant surtout aux fins vaisseaux du pancréas, déterminait le diabète sucré. Maintenant ces notions ont, il est vrai, été révisées parce que la maladie hypertensive est la cause et non la conséquence de l'artériolosclérose rénale, et, dans de nombreux cas, le diabète sucré n'est pas le résultat de l'artériolosclérose pancréatique. La goutte et l'obésité, maladies du métabolisme, qui sont toujours mises en question quand on discute la nature de l'athérosclérose,

s'observent souvent dans la maladie hypertensive. Ce n'est pas sans raison que ces formes nosologiques (y compris la maladie hypertensive) étaient autrefois considérées par l'expérience médicale comme des maladies apparentées, observées dans le cadre d'une même prédisposition constitutionnelle.

Les données concernant le rôle de l'hérédité dans le développement de la maladie hypertensive et de l'athérosclérose sont particulièrement instructives. D'une part, on rencontre approximativement dans le même pourcentage de cas des indications sur l'importance de l'hérédité dans l'une et l'autre maladie. D'autre part, chez les hypertendus on découvre assez souvent dans l'anamnèse familiale des références non seulement à l'hypertension chez les membres de la famille mais aussi à l'athérosclérose (infarctus du myocarde, angine de poitrine, apoplexie cérébrale, cardiosclérose), et chez les athéroscléreux coronariens on rencontre avec la même fréquence chez les membres de la famille et l'athérosclérose et la maladie hypertensive. Les matériaux recueillis à ce sujet par Spéranski, Béliaéva, Zamyslova et d'autres sont fort significatifs. Le *Tableau 12* représente les données de l'anamnèse familiale d'hypertendus et d'athéroscléreux coronariens. Nous voyons en confrontant ces données que la prédisposition héréditaire à l'hypertension et à l'athérosclérose coronarienne constitue en quelque sorte une source commune : l'athérosclérose familiale prédispose à l'hypertension et l'hypertension à l'athérosclérose.

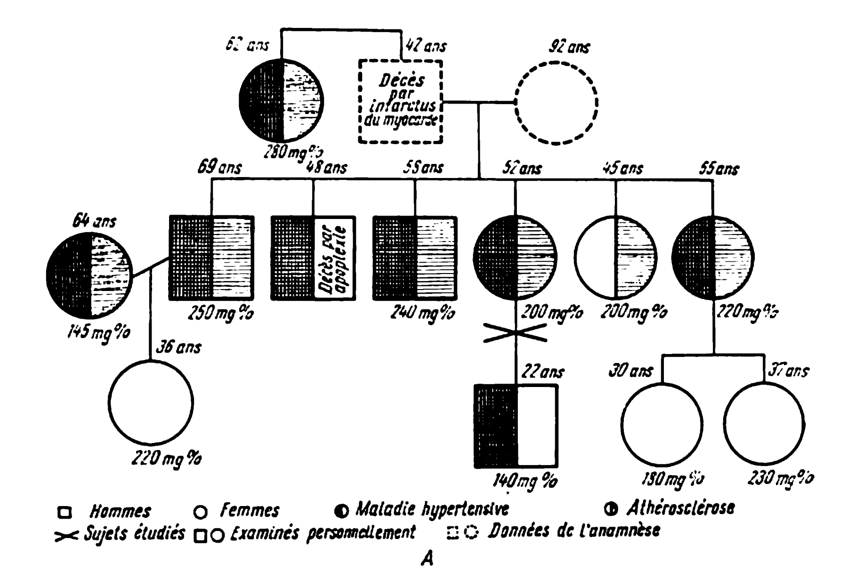
Tableau 12

Données héréditaires concernant les hypertendus et les athéroscléreux (en p. cent)

Maladies des membres de la famille	Hypertendus (1 037 personnes)			Athéroscléreux (946 personnes)		
	Géniteurs	Frères et sœurs	Total	Géniteurs	Frères et sœurs	Total
Hypertension . .	15,4	15,1	30,5	4	12,6	16,6
Athérosclérose . .	17,8	4,7	22,5	16,4	3,8	20,2
Asthme bronchique	0,9			0,9		
Maladie ulcéreuse	1,6			1,8		

On peut donner encore d'autres exemples d'arbre généalogique de malades. Ainsi, l'un de nos patients, hypertendu, comptait parmi ses ascendants des athéroscléreux coronariens, un autre, athéroscléreux coronarien non hypertendu, comptait parmi ses ascendants et les membres de sa famille bon nombre d'hypertendus (fig. 87, *A* et *B*).

On peut objecter à propos de telles données que la combinaison des maladies dans l'anamnèse familiale peut s'étendre à d'autres affections sans rapport avec le problème des relations entre l'hy-



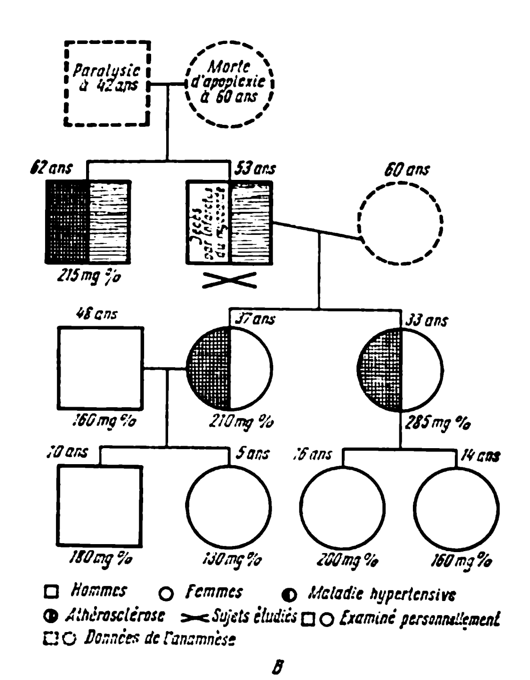


Fig. 87. Exemples de prédisposition héréditaire dans les familles d'hypertendus et d'athéroscléreux :

A — le sujet étudié est hypertendu ; *B* — le sujet étudié est athéroscléreux

pertension et l'athérosclérose. Toutefois, on ne rencontre pas d'autres maladies avec une telle fréquence parmi les proches. Ainsi, il serait vain de rechercher régulièrement chez les hypertendus (ou athéroscléreux) l'ulcère gastro-duodénal, l'asthme bronchique et l'emphysème pulmonaire ; les indications de ces maladies chez les géniteurs et membres de la famille de nos malades vasculaires sont très rares (1-2 %) et ne peuvent nullement être comparées à la fréquence des affections vasculaires considérées, bien que nous ayons également fait choix de maladies chroniques, fréquemment rencontrées en pratique et aux facteurs anamnestiques ou particularités constitutionnelles desquelles on accorde également beaucoup d'attention.

Données statistiques sur l'association de la maladie hypertensive et de l'athérosclérose

La conviction commune des cliniciens est que ces deux maladies sont fréquemment associées. Comment exprimer en chiffres les combinaisons de ces formes nosologiques ? Il n'est pas tellement facile de répondre à cette question étant donné qu'elle dépend pour beaucoup du stade de la maladie. Ainsi, au stade précoce de la maladie hypertensive il est difficile de juger du développement de l'athérosclérose parce qu'à cette période celle-ci évolue d'une manière fruste et asymptomatique comme du reste la maladie hypertensive elle-même, mais le sphygmomanomètre permet de dépister cette dernière objectivement ; les tentatives de diagnostiquer l'athérosclérose latente d'après les anomalies de l'électrocardiogramme n'apportent pas de résultats positifs, celles-ci ne s'observant qu'à une période déjà relativement avancée de l'athérosclérose coronarienne. Cependant, à la période tardive et grave de la maladie hypertensive, l'athérosclérose est très fréquente. Si on considère l'athérosclérose coronarienne, le stade de la maladie joue ici également un certain rôle mais en sens inverse : au stade ischémique, l'hypertension s'associe fréquemment à l'athérosclérose, au stade thrombonécrotique, elle est plus rare et au stade scléreux, elle l'est encore plus, la contractilité du myocarde étant troublée et l'hypertension décapitée. De même, après les apoplexies cérébrales dans l'athérosclérose des artères cérébrales (voir plus bas) l'hypertension artérielle est décapitée ou disparaît simplement.

Nous examinerons dans la suite les mécanismes pathogéniques capables de renforcer ou d'affaiblir réciproquement tel ou tel processus pathologique. Ces réserves sont faites pour aborder de façon plus critique les relations purement numériques entre ces deux maladies.

Baranova a étudié en ce sens les données cliniques de l'Institut de Thérapeutique ; 1 037 dossiers médicaux d'hypertendus et 946 dossiers d'athéroscléreux à différents stades ont

été dépouillés. Si on prend pour critère l'hypertension (en excluant ses formes rénales et d'autres symptomatiques), comme l'indique la fig. 88, la fréquence d'athérosclérose associée (coronarienne ou cérébrale) est de 45 % (précisons qu'elle était minimale au premier stade de la maladie hypertensive et maximale au troisième). Si on prend pour critère l'athérosclérose coronarienne (y compris l'infarctus du myocarde et l'angine d'effort), comme le montre la fig. 89, la fréquence de l'hypertension présente ou passée est

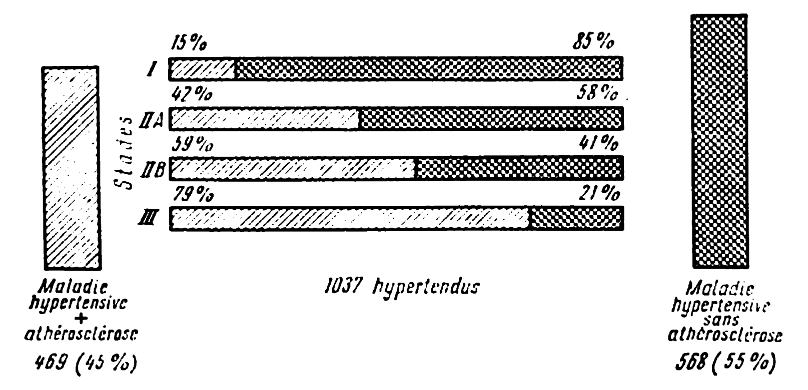


Fig. 88. L'hypertension et son association à l'athérosclérose

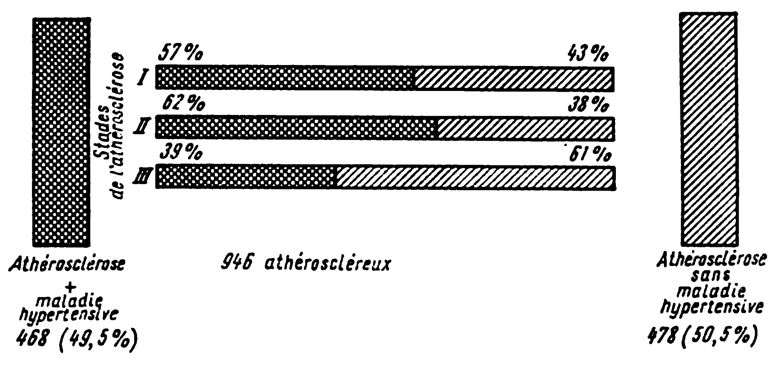


Fig. 89. L'athérosclérose et son association à l'hypertension

de 49,5 % (elle était maximale aux premier et deuxième stades et minimale au troisième). La confrontation des données sur la fréquence des deux formes nosologiques suivant le stade de la maladie est fort probante.

Si on considère maintenant les données concernant l'athérosclérose ajoutées au diagnostic fondamental de maladie hypertensive après le décès des malades, il apparaît que cela a lieu, la plu-

part du temps, chez des sujets ayant souffert d'une hypertension ancienne (athérosclérose coronarienne, cérébrale, aortique, etc.). Si on prend l'infarctus du myocarde, la maladie hypertensive figure dans la moitié des cas, comme le montrent les données de Loukomski et Taréev, Popova et de nombreux autres.

A quel point ces données parlent-elles de liaison intime entre les maladies citées, il n'est pas difficile d'en juger. Il suffit de comparer cette fréquence à celle d'autres associations. Ainsi, d'après les matériaux de l'Institut de Thérapeutique, la maladie ulcéreuse se combine à la maladie hypertensive seulement dans 4,8 % des cas, le rhumatisme, dans 3,8 %. L'athérosclérose et la maladie ulcéreuse se rencontrent dans 4,6 % des cas, l'athérosclérose et le rhumatisme, dans 2,6 %. L'association de la maladie hypertensive et de l'athérosclérose est donc observée beaucoup plus souvent que celle de ces affections avec d'autres maladies internes répandues (cf. ci-dessous).

Association de la maladie hypertensive et de l'athérosclérose coronarienne à d'autres maladies internes répandues (en p. cent)

A. Association de la maladie hypertensive à

l'athérosclérose	45,0
la maladie ulcéreuse	4,8
le rhumatisme	3,8
la pneumosclérose	1,4
l'asthme bronchique	1,8

B. Association de l'athérosclérose coronarienne à

l'hypertension	49,5
la maladie ulcéreuse	4.6
le rhumatisme	2,6
la pneumosclérose	4,3
l'asthme bronchique	2,1

Il est probable qu'on ne peut trouver de spécialiste en cardiologie qui ne réponde sans hésiter que l'affection qui s'associe habituellement à la maladie hypertensive c'est l'athérosclérose, et que celle qui se combine ordinairement avec l'athérosclérose c'est l'hypertension. Aucun médecin ne citera d'autre maladie se rapprochant de l'athérosclérose ou de l'hypertension par fréquence de l'association (tout au moins en Union Soviétique).

Les anatomopathologistes ont de même souvent affaire dans la pratique à cette association. Ainsi, en dépouillant les données nécropsiques recueillies par Smolenski (1958) à la Chaire d'anatomie pathologique du Premier Institut de Médecine de Moscou (il prit pour base l'athérosclérose de différentes localisations), l'hypertension était relevée dans 60 % des cas, c'est-à-dire à peu près aussi souvent que d'après les données cliniques sur le troisième

stade de la maladie hypertensive. L'association avec l'hypertension retentit nettement sur la localisation et le caractère de l'athérosclérose selon les régions, mais c'est déjà une autre question. Une fois de plus, il est opportun de signaler que, d'après les données nécropsiques, il est impossible de trouver une autre entité nosologique présentant une tendance aussi marquée à s'associer à l'athérosclérose que l'hypertension.

Mentionnons en complément certaines données statistiques concernant l'association de l'athérosclérose à l'hypertension artérielle.

L'idée que l'hypertension favorise le développement de l'athérosclérose et s'y associe souvent est également soutenue par certains de nos anatomopathologistes, en particulier Anitchkov et Stroukov.

Signalons que parmi les spécialistes étrangers de renom Aschoff niait l'importance de l'hypertension artérielle pour le développement d'altérations scléreuses, alors que Marchand reconnaissait que l'élévation locale de la tension artérielle est un facteur pathogénique d'artériosclérose. Sydenstricker (1933), auteur américain, estimait qu'entre le niveau de la tension artérielle et l'intensité de l'artériosclérose existe une relation directe. Il indiquait qu'il faut tenir compte non seulement de l'augmentation de la tension artérielle, constatée chez près de la moitié des athéroscléreux, mais aussi de la fréquence d'une hypertension antérieure, c'est-à-dire qui a eu lieu dans le passé mais a disparu au moment des premières manifestations cliniques de la sclérose (cardiaques, cérébrales). Wakerlin (1952) est également arrivé à la conclusion (d'après les données d'autopsie) que l'« hypertension artérielle chronique » favorise le développement de l'athérosclérose, étant donné qu'au moment du diagnostic clinique 60 % des hypertendus à tension permanente ont déjà des signes d'athérosclérose. La statistique d'association de l'artériosclérose à l'hypertension présentée par Rau (1956) est fort significative. Sur le total des autopsies d'hypertendus, l'athérosclérose aortique grave a été constatée dans 30-40 % des cas, alors que chez les malades de même âge à tension artérielle normale, elle ne l'était que dans 5-10 %. Pour la localisation coronarienne de l'athérosclérose, la différence est encore plus nette : chez les hypertendus, l'athérosclérose a été trouvée à l'autopsie dans 50-80 % des cas et chez les sujets à tension artérielle normale, dans 5 % seulement. Ainsi, chez les hypertendus, l'athérosclérose coronarienne se rencontre 10 à 16 fois plus souvent que chez les sujets à tension normale. Clawson et Bell (1941) ont étudié à l'autopsie le cœur d'hypertendus et ont trouvé dans 45 % des cas une sclérose coronarienne grave, dans 45 % une sclérose modérée et dans 10 % d'insignifiantes modifications. A l'autopsie de sujets morts subitement, Rabson et Helpern (1949) ont constaté que chez les $^{2}/_{3}$ le décès avait pour cause une sclérose coronarienne sur fond

d'hypertrophie cardiaque née d'une hypertension artérielle préexistante.

La fréquence de l'association de l'hypertension à l'athérosclérose ressort encore plus comparée à la rareté de l'association de l'athérosclérose à l'hypotension. La mort par insuffisance coronarienne et athérosclérose en présence d'une tension artérielle basse, c'est-à-dire d'hypotension, est de 25 % plus rare qu'en présence d'une tension normale (Hunter, 1939). Page (1945) estime que la plus forte mortalité par atteintes coronariennes sur terrain d'athérosclérose chez les habitants des Etats-Unis est due à leur niveau moyen de tension artérielle plus élevé comparativement aux populations d'Europe ; c'est pourquoi, suivant cet auteur, la meilleure prophylaxie contre l'athérosclérose coronarienne est une thérapeutique hypotensive. Schettler souligne également le rôle favorable de l'hypotension dans la prévention de l'athérosclérose ; sur 350 cas d'infarctus du myocarde il n'a rencontré d'état hypotensif dans le passé que chez 4 malades en tout (soit environ 1 % des cas) ; évidemment l'auteur excluait les cas de décompensation cardiaque.

Chapitre XII

ÉLÉMENTS DE SIMILITUDE ET INFLUENCES RÉCIPROQUES

Eléments de ressemblance et de différence dans le tableau clinico-anatomique

La *maladie hypertensive* et l'*athérosclérose* ont une évolution similaire en ce sens que les deux maladies se développent insidieusement, bien avant qu'on puisse les diagnostiquer. On peut admettre que les deux processus pathologiques *commencent à se développer* dès l'adolescence, mais qu'ils ne se manifestent pas durant les deux premières décennies de leur évolution. La maladie hypertensive (un peu plus tôt) et l'athérosclérose (un peu plus tard) suivent une évolution déterminée et se manifestent cliniquement à un même âge moyen du sujet. Les deux maladies ont une évolution ondulatoire et empirent progressivement. La maladie hypertensive et l'athérosclérose peuvent évoluer du début à la fin sans troubles subjectifs et rester latentes (en l'absence d'investigations médicales telles que mesure de la tension artérielle, enregistrement électrocardiographique) jusqu'à la catastrophe finale. Pareillement les deux affections peuvent provoquer des troubles graves et dangereux à une période relativement précoce de leur évolution, chez les jeunes : l'une, sous la forme de crises hypertensives, l'autre, d'infarctus du myocarde ou d'ictus apoplectique. Ces deux formes ont beaucoup de traits communs quant à leur influence sur la capacité de travail des malades, dans certains cas elles mènent rapidement à l'invalidité, dans d'autres, elles permettent une certaine activité malgré le mal évident.

Outre ces traits généraux semblables dans l'évolution de ces affections, il faut s'arrêter brièvement à leurs manifestations clinico-anatomiques.

Il importe de souligner que ces deux maladies sont des *affections vasculaires* qui ont au plus haut point tendance à *troubler l'état du cœur*. Le siège de leur agression est surtout le cœur. D'après les données nécropsiques recueillies par Vikhert, sur 400 cas d'athérosclérose la mort par lésion du cœur (insuffisance cardiaque, infarctus aigu du myocarde) est survenue dans 257 cas, soit 64 %. Dans la maladie hypertensive la variante cardiaque d'évolution constitue 62 % des données nécropsiques, c'est-à-dire que la mort par atteinte du cœur a été constatée, entre autres causes de décès,

dans 249 cas sur 400. Par conséquent, les deux maladies frappent le cœur avec une fréquence sinon identique, du moins très proche (l'athérosclérose un peu plus souvent). Certes, il faut prendre en considération le fait que dans la maladie hypertensive aux stades avancés le processus pathologique s'associe très souvent à l'athérosclérose. D'une façon ou d'une autre, les graves atteintes du cœur qui apparaissent dans l'athérosclérose (sans hypertension) comme dans la maladie hypertensive (sans doute combinée à l'athérosclérose) sont un facteur clinico-anatomique essentiel, cause de la mort des malades des deux catégories. Il faut signaler que le caractère des lésions cardiaques dans les deux maladies est fort analogue, mais non entièrement. Indiquons ici que les altérations des vaisseaux cérébraux occupent la seconde place dans les deux formes pathologiques et que dans l'athérosclérose sans hypertension la mort par troubles de la circulation cérébrale a été observée dans 20 % des cas et dans 32 % dans l'hypertension (combinée à l'athérosclérose ou non).

Il ne fait nul doute que dans la maladie hypertensive, l'insuffisance coronarienne se développe à un certain degré. Elle augmente à mesure que la maladie progresse, mais très lentement. L'insuffisance coronarienne est due à deux facteurs pathogéniques : a) la tendance aux contractions toniques des artères ainsi qu'aux spasmes des vaisseaux coronariens et b) l'hypertrophie du muscle cardiaque dont, avec le temps, le lit vasculaire coronarien ne suffit pas à assurer complètement l'irrigation de la masse accrue. Des électrocardiogrammes typiques (sans parler d'autres méthodes telles que la ballistocardiographie) expriment, on le sait, l'insuffisance coronarienne relative. On observe périodiquement des accès d'insuffisance coronarienne plus aiguë coïncidant avec des périodes d'élévation rapide de la tension artérielle, pendant les crises surtout. Dans ces périodes, l'électrocardiogramme présente des anomalies nettes et les crises angineuses sont fréquentes.

Dans l'athérosclérose, l'insuffisance coronarienne est le symptôme principal, elle se manifeste par des crises angineuses, l'infarctus du myocarde, etc. Il faut, toutefois, se rappeler que dans la maladie hypertensive il n'est pas rare d'observer aussi l'infarctus sans lésions athéroscléreuses des coronaires.

Certes, la fréquence de l'infarctus du myocarde dans l'athérosclérose et dans la maladie hypertensive sans athérosclérose diffère beaucoup, et si cette grave maladie est typique de l'athérosclérose, elle est plutôt exceptionnelle pour la maladie hypertensive. Dans cette dernière, l'angine de poitrine a souvent le caractère d'un angiospasme secondaire à des émotions et des réactions vasomotrices générales (au retour d'âge par exemple). Ce qui caractérise l'athérosclérose, c'est l'angine d'effort, bien que la composante angionévrotique joue aussi un certain rôle à son origine. Ainsi, les troubles coronariens qui sont communs aux deux maladies se

manifestent beaucoup plus dans l'athérosclérose que dans la maladie hypertensive. Pour cette raison, dans l'athérosclérose se développe plus souvent que dans la maladie hypertensive une tendance du myocarde aux altérations fibreuses et dystrophiques. Bien que la cardiosclérose angiogène se rencontre aussi dans la maladie hypertensive et qu'elle soit responsable de l'insuffisance cardiaque (« maladie cardiaque hypertensive » des auteurs anglo-américains), par sa fréquence, de même que par son caractère, elle se distingue de la cardiosclérose athéroscléreuse : cette dernière présente un foyer (post-infarctoïde) généralement vaste, mais qui peut être aussi diffus. Il est possible que les deux maladies aient le pouvoir d'attaquer le myocarde par ischémie. L'une et l'autre ont en commun un trouble diffus de la circulation dans les couches sous-endocardiques du myocarde. Par ailleurs dans l'athérosclérose, étant donné la grande fréquence des infarctus du myocarde et le caractère irrégulier des altérations coronariennes, il existe une propension à la formation de foyers de sclérose, alors que dans la maladie hypertensive cela ne s'observe jamais ou presque. Il est possible que s'explique de la même façon la différence de fréquence des troubles de la conduction et des arythmies dans les maladies comparées : dans la maladie hypertensive relativement rares, ils sont très fréquents dans l'athérosclérose coronarienne. Outre les foyers cicatriciels du myocarde intéressant telle ou telle partie du tissu nodal (ou situés à proximité), l'intensité des troubles a aussi de l'importance : dans l'athérosclérose ces troubles sont plus accusés que dans la maladie hypertensive sans athérosclérose. On comprend que les manifestations de l'insuffisance cardiaque (décompensation) dans l'athérosclérose coronarienne soient plus fréquentes et, en moyenne, plus fortes que dans la maladie hypertensive sans athérosclérose coronarienne, bien que les observations clinico-anatomiques démontrent que l'insuffisance cardiaque puisse survenir aussi dans ce cas.

Un fait mérite notre attention : c'est que l'hypertrophie du myocarde qui caractérise la maladie hypertensive se rencontre aussi dans l'athérosclérose. L'hypertrophie cardiaque dans l'athérosclérose dépend : a) d'une augmentation de la résistance à la périphérie (par suite de la rigidité de l'aorte et de ses ramifications) ; b) de la surtension des parties du myocarde exemptes de sclérose et produisant (par compensation) une force contractile accrue ; c) de l'influence de l'ischémie comme facteur stimulant, si elle n'est pas trop accusée. On voit aisément que toutes ces conditions sont réalisées également dans la maladie hypertensive à cette restriction près que ce qui est entre parenthèses ne s'y rapporte pas, tandis que les facteurs a) et b) agissent plus intensément.

Il faut signaler que la maladie hypertensive, de même que l'athérosclérose, sont capables de provoquer des *lésions vasculaires du cerveau*. La « forme cérébrale » de la maladie hypertensive occupe

par sa fréquence la deuxième place après la « forme cardiaque » et représente environ 22 % des cas. La localisation cérébrale de l'athérosclérose vient de même en deuxième place dans la pathologie de cette maladie après la localisation coronarienne (si on ne tient pas compte de la lésion aortique « muette »), elle concerne environ 27 % des cas. La perturbation de la circulation cérébrale dans la maladie hypertensive apparaît à une période plus tardive que les symptômes cardiaques. De même, les troubles cérébraux de l'athérosclérose se développent beaucoup plus tard que les atteintes coronariennes, on les constate ordinairement chez des personnes de 10 ans plus âgées en moyenne. Ainsi, les indices communs sont similaires sous ce rapport. Certes, il y a des cas où les troubles cérébraux hypertensifs ainsi qu'athéroscléreux se développent tôt (même chez des sujets ne présentant aucune lésion cardiaque).

Par leurs particularités clinico-anatomiques les altérations cérébrales présentent des ressemblances et différences. Parmi les symptômes neurologiques de nature hypertensive, on reconnaît comme typiques des spasmes aigus des artères cérébrales entraînant l'abolition de telle ou telle fonction de la partie correspondante du cerveau de caractère éphémère, assez rarement stable. Ces désordres dynamiques de la circulation cérébrale d'une gravité plus ou moins prononcée peuvent se terminer par des hémorragies abondantes ou au contraire microfocales dans la zone correspondante du cerveau. On considère comme caractéristiques de l'athérosclérose des artères cérébrales des troubles à évolution lente, plus stables, s'achevant par une thrombose, ainsi que ceux conduisant à des hémorragies petites mais multiples ou bien abondantes mais solitaires et à la formation de foyers de ramollissement. Cependant, comme fréquemment s'observent toutes les transitions entre ces deux formes ! Qu'il arrive souvent que la sémiologie cérébrale se développe lentement dans la maladie hypertensive et rapidement dans l'athérosclérose ! Des hémorragies étendues sont également possibles dans l'une comme dans l'autre. On a tout lieu de croire que les thromboses apparaissent non seulement dans un contexte d'artères cérébrales athéroscléroseés, mais qu'elles viennent se surajouter aux rétrécissements fonctionnels des vaisseaux cérébraux. Quand on compare les lésions cérébrales, on doit reconnaître que souvent il ne s'agit pas de différences absolues mais seulement de degré de leur intensité ou de leur fréquence, il n'est pas question ici de deux syndromes cliniques totalement différents, ce sont les qualificatifs qui diffèrent : plus fréquent, plus rare, plus faible, plus fort, en fonction du facteur fonctionnel considéré comme principal dans le développement des atteintes hypertensives comme athéroscléreuses. Certes, dans l'ensemble, les lésions athéroscléreuses ont une évolution plus grave et plus opiniâtre, ce qui découle du tableau anatomique.

Plusieurs conditions font qu'il est difficile de distinguer les

troubles nerveux de type hypertensif des troubles de type athéroscléreux, ce sont : a) l'association de ces deux affections ; b) une forte élévation de la tension artérielle fréquente dans les premiers jours qui suivent la catastrophe cérébrale chez des malades qui jusque-là n'avaient pas d'hypertension ; c) dans d'autres cas une chute de la tension à la suite d'apoplexie cérébrale chez des malades souffrant précédemment de maladie hypertensive ; d) l'étroite parenté des deux maladies quant au mécanisme de leur influence sur la circulation cérébrale et sur la perméabilité des parois vasculaires. Aussi nombre de cliniciens et anatomopathologistes attestent que les formes cérébrales de ces maladies se ressemblent beaucoup. Souvent, le diagnostic différentiel des neurologues se fonde sur les données communes aux deux maladies, sur l'anamnèse, les lésions coronariennes, la présence ou l'absence de néphropathies ou de lésions du fond d'œil, etc.

Nous rencontrons une situation analogue quand il s'agit de diagnostic des troubles psychiques. Ainsi, les mêmes symptômes sont propres à la maladie hypertensive comme à l'athérosclérose. Le problème est seulement d'évaluer le degré de leur expression et de leur stabilité (plus accusées dans l'athérosclérose, moins dans la maladie hypertensive, en moyenne, mais le contraire pouvant être vrai dans certains cas). Nombre de psychiatres réputés font état de la difficulté à laquelle on se heurte pour différencier les psychoses hypertensives des psychoses athéroscléreuses.

Voici comment s'exprime à ce sujet Banchtchikov (1960) dont la clinique depuis plusieurs années s'occupe spécialement des troubles psychiques dus à l'athérosclérose et à la maladie hypertensive. « Nous devons dire, écrit-il, qu'il n'y a pas actuellement de critères diagnostiques fiables et convaincants permettant de distinguer les psychoses athéroscléreuses et hypertensives. On n'arrive présentement à le faire ni en se référant aux données héréditaires et familiales, ni en se fondant sur les différences sémiologiques et d'évolution, ni en partant d'investigations biochimiques et anatomopathologiques. On n'est pas non plus parvenu à établir de différence dans le mécanisme de ces deux psychoses. » L'auteur confirme, en particulier, la fréquence presque égale des chocs psychiques et de la surtension neuro-émotionnelle dans l'anamnèse des sujets présentant des formes cérébrales de la maladie hypertensive et de l'athérosclérose.

Ainsi, ces lésions neurocérébrales coïncident tellement et il est à tel point difficile de les séparer que ce fait plaide en faveur du rapport étroit, sinon de l'unité, des maladies qui les engendrent. Altérations anatomiques (plaques athéroscléreuses et rétrécissement fixe de la lumière des artères cérébrales), d'une part, et élévation stable de la tension artérielle, de l'autre, délimitent ces deux entités clinico-anatomiques.

Une certaine similitude apparaît entre la maladie hypertensive

et l'athérosclérose dans les *écarts biochimiques*. Nous avons accordé plus haut une grande attention à la composition des lipides sanguins dans l'athérosclérose. Une augmentation caractéristique du cholestérol sanguin et, dans une moindre mesure, des autres lipides a été notée. Quelles sont, en ce sens, les altérations du sang dans la maladie hypertensive ? Comme nous l'avons brièvement dit dans le premier tome, elles rappellent celles que nous venons d'énumérer mais sont moins constantes et moins intenses.

Comme le montre la fig. 90, une propension à l'hypercholestérolémie est propre à la maladie hypertensive. Nous avons constaté

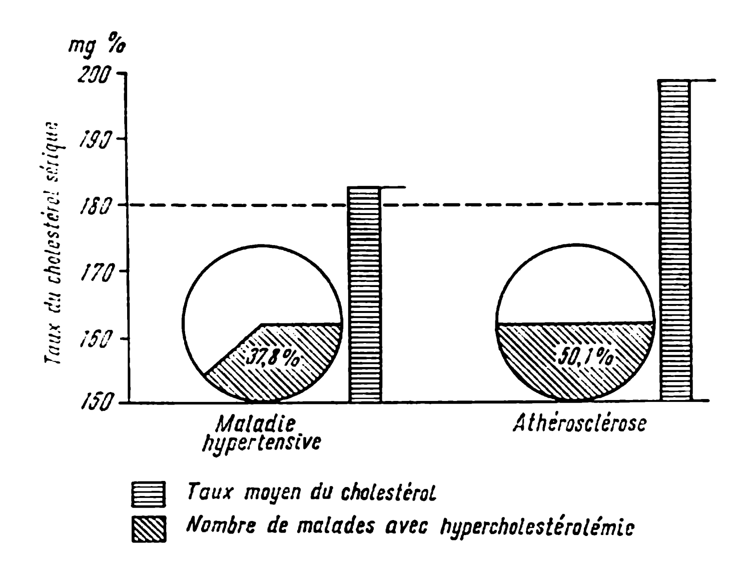


Fig. 90. Cholestérol sanguin chez des hypertendus et des athéroscléreux

ce fait dès 1927, et il a été ensuite confirmé par les données de Westphal et de nombreux autres auteurs. Dans la maladie hypertensive on remarque également, bien que moins régulièrement, des écarts dans la composition des lipides sanguins de même caractère que dans l'athérosclérose. On note généralement dans la maladie hypertensive une certaine augmentation des β-lipoprotéines et une diminution des α-lipoprotéines, c'est-à-dire des modifications analogues à celles de l'athérosclérose mais quantitativement moins accusées.

La plupart des cliniciens et pathologistes accordent une grande importance pathogénique aux altérations de la composition des lipides sanguins et particulièrement à l'hypercholestérolémie. Une conclusion s'impose : si dans la maladie hypertensive les anoma-

lies de la composition lipidique sont de même caractère que dans l'athérosclérose, il s'ensuit qu'un maillon supplémentaire important lie les deux processus pathologiques. Il est vrai qu'on propose d'autres interprétations de ces données. On avance l'hypothèse par exemple que dans la maladie hypertensive les altérations de la composition lipidique du sang ne dépendent pas de l'hypertension comme telle, mais trahissent la présence de l'athérosclérose qui vient s'ajouter tôt ou tard à l'hypertension. C'est l'opinion d'Ilinski et de nombreux autres. Nous avons cru également longtemps que l'hypercholestérolémie dans la maladie hypertensive était due à une athérosclérose associée. Mais il faut toutefois tenir compte du fait que dès le stade précoce de la maladie hypertensive, chez les sujets jeunes en particulier, on constate une hypercholestérolémie, sinon au même degré et aussi fréquemment que chez les jeunes coronariens athéroscléreux, du moins avec un écart marqué par rapport à la norme. Dans de tels cas, une investigation approfondie est impuissante à déceler des symptômes probants d'athérosclérose.

Fait plus significatif encore, chez les membres de famille d'hypertendus ne souffrant ni d'hypertension ni d'athérosclérose, on constate une même fréquence d'hypercholestérolémie que chez les membres de famille d'athéroscléreux coronariens (fig. 91). Il est

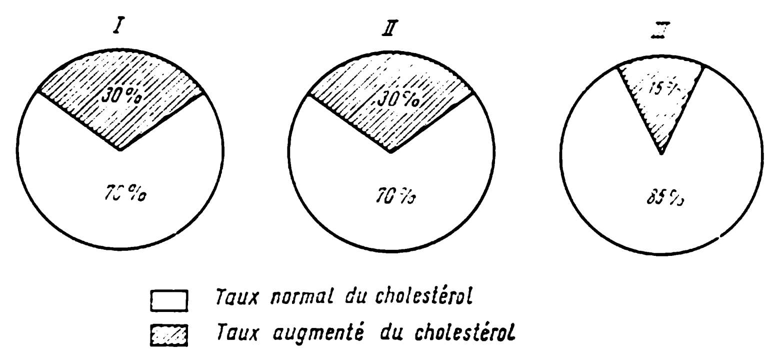


Fig. 91. Cholestérolémie des parents normaux d'athéroscléreux et d'hypertendus et des parents de témoins :

I — parents d'hypertendus ; *II* — parents d'athéroscléreux coronariens ; *III* — parents de sutets du groupe témoin exempts de maladies vasculaires

très important de signaler que l'hypercholestérolémie peut être décelée chez les jeunes d'une famille d'hypertendus (comme d'athéroscléreux coronariens). Certes, ils n'ont ni hypertension ni athérosclérose, mais présentent déjà apparemment un trouble familial héréditaire du métabolisme lipidique. Il me semble que ces données conduisent à regarder l'hypercholestérolémie comme un maillon

important reliant les deux états pathologiques : maladie hypertensive et athérosclérose, et cela non point dans la période d'état des maladies, mais comme facteur prédisposant. Ainsi, la tendance à l'hypercholestérolémie dans la maladie hypertensive comme dans l'athérosclérose n'est pas tant conditionnée par l'affection même que par des particularités congénitales du métabolisme. Il est possible que la plus grande fréquence de l'hypercholestérolémie à un stade plus avancé soit due à l'athérosclérose ou à des troubles neurogènes propres aux deux maladies et progressant avec elles. Nous n'excluons pas le rôle possible de l'association de l'athérosclérose comme facteur d'augmentation de la cholestérolémie, mais cette explication nous semble insuffisante et, plutôt, superficielle. De plus, fait au plus haut point symptomatique, la cholestérolémie, comme il découle des observations de Ratner et coll., s'élève dans les crises hypertensives. Ceci n'est pas sans rappeler l'élévation de la cholestérolémie dans les exacerbations du processus athéroscléreux, par exemple dans la période pré-infarctoïde ou quand les crises angineuses deviennent plus fréquentes. Il est possible que dans l'un et l'autre cas, il s'agisse non pas de l'influence de l'exacerbation même du processus morbide responsable de l'hypertension et de l'athérosclérose mais de troubles neurogènes ou neuro-endocriniens survenant à cette période et provoquant une réaction du métabolisme des lipides. Quoi qu'il en soit, la ressemblance de ces réactions dans les exacerbations de l'une ou de l'autre maladie atteste une fois de plus leur parenté.

Certes, sous de nombreux autres rapports, il existe entre le tableau clinico-anatomique de la maladie hypertensive et celui de l'athérosclérose des différences qui expliquent que ces formes constituent des entités nosologiques distinctes. Ce sont le caractère de l'élévation de la tension artérielle : dans la maladie hypertensive, la hausse des tensions systolique et diastolique est la manifestation principale et presque obligatoire du processus morbide. alors que dans l'athérosclérose on observe une augmentation extrêmement modérée de la tension systolique, la diastolique étant normale ou légèrement diminuée. Cette dernière particularité de la tension, caractéristique de l'athérosclérose de l'aorte et des grosses artères, s'explique par la perte de l'élasticité des parois artérielles et n'a, par conséquent, rien à voir avec l'état pathologique responsable de l'élévation de la tension artérielle dans la maladie hypertensive (contraction tonique des artérioles). En outre, il faut souligner que de nombreux cas d'athérosclérose évoluent ordinairement avec une tension systolique comme diastolique basse.

La fréquence des néphropathies est aussi une autre distinction clinico-anatomique. Dans l'athérosclérose les reins sont lésés seulement quand le mal siège dans les artères rénales principales, le caractère de l'atteinte dans la maladie hypertensive (artériolosclérose rénale) et dans l'athérosclérose des artères rénales prin-

cipales diffère totalement et c'est seulement au stade avancé de la néphrocirrhose (artériolosciéreuse et athéroscléreuse) que se constituent des tableaux cliniques aux symptômes analogues.

D'autre part, l'athérosclérose des vaisseaux des membres qui conduit à la claudication intermittente s'accompagne assez rarement d'une hypertension vraie (diastolique). Ainsi, Hasse et Marx (1959) sur 1 400 malades atteints de thrombose des artères périphériques, surtout des membres inférieurs, n'ont trouvé une hypertension que chez 18,7 % (chez 61,8 % la tension artérielle était normale, chez 19,5 %, diminuée). La maladie hypertensive typique provoque rarement des troubles ischémiques dans les membres. Dans des cas de ce genre, ces troubles ne sont pas à imputer à celle-ci mais à la maladie de Raynaud (à laquelle l'hypertension s'associe souvent) ou à une athérosclérose concomitante, l'endartérite ou la calcinose vasculaire des membres. Il faut noter que les troubles ischémiques des vaisseaux des membres passent souvent par un stade fonctionnel, c'est-à-dire que leur apparition ne se rattache pas à des perturbations organiques des parois artérielles, mais à des réactions neuro-endocriniennes toniques ou spasmodiques. Il est bien connu que, souvent, avant l'apparition du syndrome de claudication intermittente on observe des troubles angiospastiques réversibles de la circulation des membres, troubles qui disparaissent sous l'effet de vaso-dilatateurs, ganglio (et surtout sympathico) lytiques, par le blocage des nerfs à la novocaïne ou par d'autres moyens, etc. Même les chirurgiens qui sont plus enclins que les thérapeutes à rechercher avant tout un substratum organique et mécanique à la maladie reconnaissent volontiers l'existence d'un stade fonctionnel de l'endartérite (Lidski, Chabanov, Elanski). Par conséquent, l'ischémie des membres dans l'athérosclérose des artères périphériques se développe à la période de début dans un contexte de désordres vaso-moteurs fonctionnels, ce qui la rapproche des troubles vaso-moteurs de la maladie hypertensive (qui se déroulent, il est vrai, à un autre niveau). D'après les observations de Gordon (1956), l'ischémie des vaisseaux des membres inférieurs, responsable de la claudication intermittente, peut survenir après des atteintes primitives du système nerveux central (commotion cérébrale, apoplexie, encéphalite), la tension artérielle pouvant être élevée aussi bien que normale ou même basse.

Ces exemples montrent que tout en ayant des traits de ressemblance, les tableaux cliniques des deux maladies présentent des particularités nettement distinctives. Elles sont encore plus importantes au point de vue anatomopathologique : en lui-même, le processus athéroscléreux avec sa lipoïdose, sa formation de plaques, sa calcinose secondaire, ses épaississements fibreux locaux et ses sténoses se distingue nettement du processus caractéristique de l'hypertrophie des éléments musculaires de la paroi vasculaire et du cœur et des troubles secondaires de la circulation sanguine

si typiques de la maladie hypertensive. De plus, dans cette dernière ces particularités ont un caractère étendu, tandis que les altérations athéroscléreuses sont ordinairement en foyers ; le siège de la maladie hypertensive, ce sont les artérioles (qui subissent des lésions fonctionnelles d'abord, organiques ensuite sous forme d'hyalinose), celui de l'athérosclérose, ce sont les grosses artères de type élastique.

Tableau 13

Eléments de ressemblance et de différence dans l'étiologie de la maladie hypertensive et de l'athérosclérose

Facteurs étiologiques et pathogéniques	Maladie hypertensive	Athérosclérose
Surtension nerveuse	+ +	+ +
Prédisposition héréditaire	+ +	+ +
Age	+	+
Activité physique insuffisante	+	+
Sexe	—	+
Excès de graisses alimentaires . . .	—	+
Ménopause	+	+
Diabète et obésité	—	±
Néphropathie antérieure	+	—
Tabagisme	±	±

Le *Tableau 13* montre les principaux signes distinctifs des deux maladies sous le rapport pathogénique. Il faut tenir compte du fait que ce tableau est constitué d'après la notion déjà établie de l'existence de deux maladies : l'athérosclérose et la maladie hypertensive, le principal critère de la maladie hypertensive étant l'élévation de la tension artérielle, celui de l'athérosclérose, la présence de plaques athéroscléreuses. Il est évident que la différenciation, même présentée dans cette confrontation, repose sur un point de vue préconçu.

Il est utile de donner ici quelques comparaisons empruntées à d'autres branches de la médecine interne. Les diverses formes de la tuberculose furent longtemps considérées comme des maladies tout à fait distinctes (avant la découverte du bacille tuberculeux par Koch). Les lésions rhumatismales peuvent être facilement groupées sous des rubriques clinico-anatomiques différentes. Si on compare entre elles, par exemple, les formes cardiaque et articulaire en séparant artificiellement leurs syndromes « à l'état pur », jusqu'à quel point peut-on le faire sans nuire à la juste compréhension du problème ! Or, sur le plan clinique comme anatomopathologique, le syndrome cardiaque (« pur ») du rhumatisme ne se distingue pas moins du syndrome articulaire (« pur ») que les cas d'athérosclé-

se et de maladie hypertensive « purs » les uns des autres. On peut objecter qu'il est incorrect de séparer les formes cardiaque et articulaire du rhumatisme étant donné qu'elles s'associent ordinairement et qu'on a démontré aujourd'hui leur parenté. Mais l'athérosclérose et la maladie hypertensive sont elles aussi souvent associées et il fut un temps où la nature identique des formes « cardiaque » et « articulaire » du rhumatisme n'était pas encore entièrement prouvée (maintenant même le critère anatomopathologique qui a servi à les réunir, le nodule d'Aschoff-Talalaïev, ne peut déjà plus être considéré comme suffisant).

Influence réciproque de l'hypertension et de l'athérosclérose

Indépendamment du problème de l'unicité de ces deux maladies, celui de l'influence des états hypertensifs sur le développement et l'évolution de l'athérosclérose et de l'athérosclérose sur le cours des hypertensions artérielles est de la plus haute importance pour la compréhension de leur développement et surtout de leur fréquente association.

L'influence exercée par l'hypertension artérielle sur le processus athéroscléreux est particulièrement nette. Le plus simple est de l'observer dans les conditions expérimentales. Volkova et Smolenski, nous l'avons déjà indiqué, ont consacré à cette étude des travaux spéciaux et ont simultanément établi que l'hypertension artérielle favorise nettement l'athérosclérose expérimentale des lapins. Dans l'hypertension rénale ischémique, la lipoïdose est accrue, prend plus d'extension, mais ce n'est pas la règle générale (dans les observations de Smolenski cela ne fut vrai que pour la moitié des expériences). La lipoïdose augmente de façon plus constante et plus accusée quand on crée une hypertension par coarctation, c'est-à-dire que la tension artérielle s'élève dans l'aorte au-dessus de la sténose lorsqu'on détermine un rétrécissement local. Ces résultats probants ne laissent aucun doute sur le fait que, par elle-même, la hausse de la tension accentue la lipoïdose de la paroi artérielle aux endroits où la tension est forte, c'est-à-dire que le facteur hypertensif hémo (ou hydro) dynamique joue par lui-même un rôle. Ces expériences confirment sur un nouveau plan les données anciennes d'Anitchkov qui par compression de l'aorte thoracique au moyen d'une pelote spéciale, ou en suspendant périodiquement les lapins par les pattes postérieures (pour élever la pression dans l'aorte), obtenait une forte augmentation de l'athérosclérose cholestérolique de celle-ci. Anitchkov a pleinement constaté l'importance de ce facteur dans le développement de l'athérosclérose, ce qui l'a conduit à proposer une théorie « mixte » dans laquelle ressortait l'importance de l'association dans la pathogénie de la

maladie des deux facteurs, cholestérolique et mécanique (c'est-à-dire de la hausse de la tension artérielle).

Les données anatomopathologiques parlent également en faveur du rôle stimulateur de l'élévation de la tension artérielle. Elles établissent, premièrement, que l'athérosclérose se développe plus fortement le long du lit artériel aux endroits de forte pression ou de friction du sang, aux endroits de ramification des artères, de courbures, de rétrécissements de leur lumière ; deuxièmement, qu'en présence d'hypertension artérielle l'athérosclérose se développe même dans les zones vasculaires dans lesquelles on ne l'observe pas ordinairement, un exemple en est donné par l'athérosclérose de l'artère pulmonaire survenant lors d'hypertension de nature diverse dans la petite circulation ; troisièmement, que l'athérosclérose frappe chez les différents sujets les zones artérielles qui supportent fonctionnellement la plus forte charge mécanique (l'influence d'une tension artérielle plus élevée), exemples : l'athérosclérose des vaisseaux périphériques constatée le plus souvent chez les travailleurs manuels, l'athérosclérose des vaisseaux cérébraux observée surtout chez les mathématiciens et les comptables, l'athérosclérose des vaisseaux de la moitié gauche du corps chez les gauchers ; enfin, quatrièmement, que la maladie hypertensive s'associe très souvent à l'athérosclérose, coronarienne surtout, ce qui confirme que l'hypertension artérielle renforce l'athérosclérose (alors qu'une hypotension s'associe très rarement à l'athérosclérose, notamment coronarienne).

L'intensification de l'athérosclérose par l'hypertension est-elle due seulement à une action mécanique, hydrodynamique ou bien existe-t-il d'autres aspects de cette influence ? On peut expliquer par un effet hydrodynamique de nombreux facteurs pathogéniques de l'athérosclérose : l'augmentation de la perméabilité vasculaire, celle de la filtration du plasma, ainsi que des lipides et lipoprotéines en suspension, à travers les membranes vasculaires (intima et membrane élastique), une plus forte atteinte de ces membranes et de la substance intersticielle par les lipides, l'effilochement des fibres collagènes et élastiques, une plus forte imprégnation calcique, l'apparition d'hémorragies et de thromboses intramurales, etc. Mais il n'est pas exclu que l'hypertension suscite d'autres phénomènes venant troubler davantage la trophicité de la paroi vasculaire. L'un d'eux peut être, dans la maladie hypertensive, le spasme, constriction prolongée des *vasa vasorum* des parois des grosses artères, en particulier de l'aorte, analogue aux altérations obtenues par Orlovski (1905) en injectant de l'adrénaline et en reproduisant des nécroses de la paroi aortique suivies de sclérose de type Josué. Weil (1939) a accordé une grande attention aux troubles de la fonction des *vasa vasorum* dans l'hypertension ; il est possible qu'ils jouent un certain rôle en tant que facteur activant l'athérosclérose ; nous signalons ici l'opinion de Duguid sur l'importance de

ce facteur lors d'hémorragies et de thromboses intramurales stimulant l'athérosclérose. Nous estimons que le rôle de ces troubles dans la maladie hypertensive est très important en ce sens qu'ils favorisent ou activent le processus athéroscléreux : il est possible que ce facteur n'ait pas moins d'importance que le facteur mécanique. Par ailleurs on peut admettre que le tonus de la paroi vasculaire et de la tunique musculeuse est augmenté lors d'hypertension non seulement au niveau des artères fines mais aussi des grosses (comme il découle d'investigations angiographiques, un rétrécissement fonctionnel de la lumière vasculaire apparaît alors même au niveau des vaisseaux principaux) ; en pareils cas, il faut tenir compte de l'influence secondaire défavorable de telles contractions toniques des grosses parois des artères sur la trophicité de leur intima. Les états hypertensifs peuvent également favoriser l'athérosclérose par un renforcement de l'influence du mécanisme nerveux responsable de sa pathogénie.

Il s'agit non seulement des facteurs neurogènes généraux déterminant l'étiologie de l'une et l'autre maladie mais de l'influence secondaire des troubles nerveux survenant dans l'hypertension et affectant la circulation cérébrale et la nutrition des parties du cerveau ayant trait au métabolisme des lipides et à la trophicité de la paroi vasculaire (ce qui peut contribuer au développement de l'athérosclérose). Si nous affirmons avec Ostrooumov que les névroses favorisent l'athérosclérose, il ne faut pas attribuer à cette affirmation un sens seulement hémodynamique (c'est-à-dire l'influence du facteur mécanique). Il faut tenir compte aussi de son sens trophique (c'est-à-dire de l'action dans l'athérosclérose de la névrose sur les parties du cerveau en rapport avec le processus métabolique). Il est possible que l'hypercholestérolémie observée dans la maladie hypertensive soit une manifestation des troubles centraux du métabolisme lipidique ; elle peut être à son tour un des facteurs favorisant le développement de l'athérosclérose dans l'hypertension. L'hyperfonction sympatho-adrénalinique propre à la maladie hypertensive est d'une importance particulière, c'est elle qui détermine pour une bonne part la propension à l'athérosclérose sous la forme notamment coronarienne avec sa tendance à l'angine de poitrine et à l'infarctus du myocarde, manifestations cliniques pratiquement les plus importantes.

L'hypertension artérielle peut dans certaines conditions exercer non une stimulation de l'athérosclérose, mais une action opposée, légèrement inhibitrice. L'insuffisance rénale a, semble-t-il, une telle influence si elle s'accompagne d'hypertension. En tout cas, l'hypertension néphrogène ne s'associe pas aussi souvent à l'athérosclérose que la maladie hypertensive. La fig. 92 illustre la fréquence de l'athérosclérose dans l'hypertension rénale et essentielle (données de Ratner, 1962). Nous constatons que cette fréquence diffère notablement selon la forme d'hypertension artérielle et n'est

pas fonction du niveau de la tension. Il faut signaler particulièrement que l'athérosclérose accusée, surtout coronarienne, est relativement rare dans les glomérulonéphrites et pyélonéphrites chroniques, malgré l'hypertension artérielle qui les caractérise, alors qu'elle n'est pas moins fréquente que la maladie hypertensive dans les formes endocriniennes d'hypertension (le phéochromocytome par exemple). On retire aussi l'impression que les états azotémiques empêchent le dépôt de lipides dans la paroi vasculaire (bien qu'on n'ait pas encore éclairci le mécanisme de cette action). Enfin, après une apoplexie cérébrale par hypertension, on observe

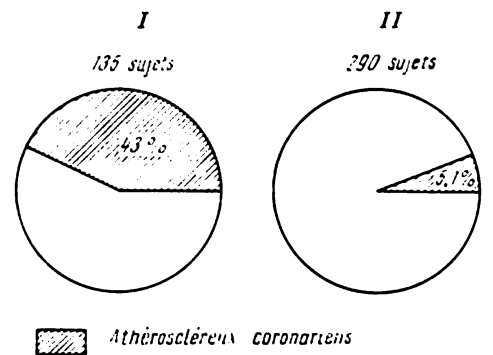


Fig. 92. Athérosclérose des coronaires (fréquence de l'angine d'effort et des infarctus du myocarde) chez les hypertendus (*I*) et chez les malades atteints d'hypertension rénale symptomatique (*II*)

assez souvent une hypocholestérolémie, ce qui peut affaiblir la progression de la lipoïdose.

L'influence de l'athérosclérose sur l'hypertension artérielle se manifeste en sens divers. L'hypertension artérielle peut être avant tout provoquée par certaines localisations de l'athérosclérose. Si ces localisations sont la cause parfois d'états hypertensifs (l'hypertension pouvant alors être considérée comme secondaire, symptomatique), il va de soi qu'elles peuvent stimuler la progression de l'hypertension essentielle primitive (ou maladie hypertensive). L'athérosclérose des artères rénales principales est une de ces formes. L'athérosclérose des grosses artères rénales (uni ou bilatérale) entraîne l'ischémie du tissu rénal et l'apparition d'une hypertension rénale de type Goldblatt. Si elle survient sur un terrain hypertensif, elle entraîne souvent, comme nous le voyons en pratique clinique, une forte augmentation de l'hypertension, laquelle devient fixe et cède mal à la thérapeutique hypotensive. C'est dans le même sens qu'agit l'athérosclérose de l'aorte abdominale si elle siège au départ des artères rénales.

Une observation illustre bien ce que nous venons de dire. Il y

a 9 ans, on découvrait chez le malade K., 54 ans, une hypertension transitoire consécutive à un choc psychique grave, elle céda au traitement clinique ; on ne notait pas à l'époque de signes d'athérosclérose de l'aorte ni des coronaires. Actuellement, l'hypertension chez ce malade est fixe, la radiographie décèle des zones de calcinose de l'aorte, en particulier, à l'endroit où l'artère rénale principale droite prend naissance.

La période d'hypertension transitoire dura, à en juger d'après l'anamnèse, environ 11 ans (les premières données sur une élévation de la tension artérielle avaient été recueillies alors que le patient avait environ 40 ans). Bien entendu, on ne saurait nier que dès cet âge, le malade avait déjà des lésions athéroscléreuses à l'origine de l'artère rénale principale, cause d'une ischémie rénale insignifiante et d'une hypertension transitoire et que, par la suite, les foyers calcifiés s'agrandissaient, ce qui entraîna une plus grande fixité et la hauteur de l'hypertension. Mais l'étiologie neurogène et la longue instabilité de l'hypertension chez ce malade parlent contre une telle interprétation. Aussi peut-on comprendre le cas donné comme un exemple d'hypertension renforcée par l'action de l'athérosclérose venue se surajouter dans cette zone.

L'athérosclérose de la zone sinu-carotidienne est une deuxième localisation favorisant le développement de l'hypertension. Nous avons déjà dit que, dans l'athérosclérose des carotides, l'appareil dépresseur réflexe logé dans le glomus carotidien peut cesser de fonctionner. Nous avons observé un malade de 52 ans atteint de calcinose à l'origine de la carotide interne et il y a un an on a noté chez ce malade plusieurs fois par jour de courtes élévations de la tension artérielle (systolique et diastolique), dont le niveau variait à l'extrême. Au plus fort de l'élévation de la tension, des douleurs angineuses survenaient parfois ; l'électrocardiogramme montrait dans ces périodes des signes passagers d'insuffisance coronarienne. Dans le passé la tension artérielle du sujet était parfaitement normale et l'on n'avait pas observé de douleurs.

Ces élévations insolites de la tension artérielle peuvent résulter de troubles de l'appareil dépresseur dus à la calcification d'un foyer athéroscléreux dans la paroi carotidienne (et les douleurs cardiaques peuvent être en rapport avec une athérosclérose coronarienne partielle, leur apparition étant provoquée par les élévations de la tension artérielle que le ventricule gauche ressent comme une charge supplémentaire). L'apparition ou tout au moins l'augmentation d'une hypertension ordinaire, constante, est également possible dans une telle localisation de l'athérosclérose. Dans la plupart des cas de syndrome carotidien, nous l'avons déjà dit, se manifeste une nette tendance à une hausse de la tension artérielle : dans certains cas, dans les périodes aiguës de développement de ce syndrome, dans d'autres, sous la forme d'une toile de fond constante sur laquelle apparaît de temps à autre le « syndrome

du sinus carotidien». Un autre mécanisme central d'hypertension durable est à prendre en considération dans l'athérosclérose carotidienne : ce sont des troubles ischémiques du cerveau survenant alors parfois. Le rôle important joué par ce mécanisme est souligné par certains cas d'hypertension artérielle fixe accompagnant l'athérosclérose, la thrombose et l'anévrisme des carotides et mis en évidence par la méthode angiographique.

L'athérosclérose de l'aorte peut stimuler ou provoquer l'augmentation de la tension artérielle de deux façons. D'une part, de même que l'athérosclérose d'autres artères principales, en réduisant l'élasticité des parois artérielles, elle entraîne une augmentation du niveau de la tension systolique, tout en abaissant quelque peu la tension diastolique (cf. chapitres correspondants). Evidemment, cette influence ne fait que perturber le niveau de la tension artérielle et n'agit qu'indirectement sur l'évolution de la maladie hypertensive. D'autre part, dans les parois aortiques comme dans la carotide interne se trouvent des appareils récepteurs (réunis au nerf aortique) et, d'après la théorie de Heymans, la variation des propriétés physico-chimiques de la tunique musculeuse qui en résulte peut affaiblir l'appareil physiologique dépresseur réflexe et entraîner l'augmentation tant de la tension diastolique que systolique. Lian a souligné l'importance de l'athérosclérose de l'aorte en tant que facteur pathogénique de l'hypertension artérielle à l'âge mûr ou dans la vieillesse. De son point de vue, la forte prédisposition à l'hypertension due à l'âge s'explique précisément par la fréquence et l'intensité à cet âge de la sclérose de l'aorte (et en partie des grosses artères). Si on s'en tient à ce point de vue, une importante partie des cas d'hypertension essentielle doit être mise à part comme variété de l'hypertension symptomatique (secondaire). Dans certaines statistiques d'auteurs étrangers à côté des formes néphrogène, essentielle, maligne et autres d'hypertension artérielle, on note aussi une hypertension scléreuse au sens que nous venons de voir (forme aortique scléreuse).

Enfin, une très importante localisation de l'athérosclérose susceptible de provoquer ou renforcer l'hypertension artérielle, c'est la localisation cérébrale. L'ischémie de certains secteurs du cerveau s'accompagne d'hypertension, à en juger d'après les données expérimentales. Dans ces expériences, l'hypertension cérébro-ischémique était provoquée par la pose de ligature sur les artères nourricières du cerveau. On peut supposer que cette hypertension expérimentale est le prototype des états hypertensifs qui se développent chez l'homme dans l'athérosclérose des artères cérébrales. Un des mécanismes pathogéniques de cette hypertension est le dérèglement de la fonction du secteur cérébral où siègent les centres vaso-moteurs. Les cliniciens connaissent des malades n'ayant pas souffert d'hypertension mais chez lesquels immédiatement après une apoplexie par thrombose ou hémorragie ils constataient une forte élé-

vation de la tension artérielle. Ainsi, chez un malade de 72 ans qui n'avait pas souffert jusque-là d'hypertension accusée et durable, on vit la tension artérielle monter à 280/160 mm Hg au lendemain d'une hémorragie cérébrale ; l'hypertension se maintint les cinq jours qui précédèrent sa mort (à l'autopsie on découvrit une hémorragie étendue dans la région sous-corticale et des artères cérébrales gravement athéroscléroséees ; les reins ne présentaient pas de signes d'artériolosclérose et, par conséquent, l'hypertension apparue immédiatement après l'ictus était manifestement de fraîche date).

Nous avons observé certains malades chez lesquels la tension artérielle normale ou modérément augmentée avant l'apoplexie s'élevait violemment après la catastrophe cérébrale pendant 1-2 jours et quelquefois 3-5 jours pour s'abaisser ensuite et redevenir parfois normale. Même en supposant que c'étaient des hypertendus au stade instable et initial de la maladie (et que l'apoplexie était une manifestation de l'athérosclérose), on ne peut sous-estimer dans de tels exemples l'effet vaso-presseur passager de l'apoplexie même. Un autre mécanisme vaso-presseur de l'athérosclérose des artères cérébrales est, sans conteste, le dérèglement trophique prolongé des régions corticales des grands hémisphères par leur ischémie chronique ; dans ces conditions, la neurodynamique corticale épuisée est cause de névrose. Cette « névrose athéroscléreuse » est probablement responsable de la maladie hypertensive et cette dernière provoquée non par l'athérosclérose mais par les troubles de l'activité nerveuse supérieure dus à l'athérosclérose (comme cela apparaît lors d'états névrotiques chez les jeunes ou dans la période climatérique chez les femmes). Si les formes aiguës (de premier ordre) d'élévation de la tension artérielle consécutives à des apoplexies peuvent être rattachées à un trouble fonctionnel des formations sous-corticales (en rapport avec le tonus vasculaire), les formes prolongées (de 2e ordre) évoluant dans un contexte d'ischémie athéroscléreuse sont probablement de nature cortico-sous-corticale.

Il importe de signaler qu'après un ictus apoplectique le plus souvent on observe non pas une réaction hypertensive mais hypotensive. La tension artérielle s'abaisse jusqu'à la norme chez les malades qui, avant l'apoplexie cérébrale, souffraient d'une hypertension élevée depuis longtemps. Il est surprenant que parfois les angiospasmes cérébraux cessent et que survient une amélioration notable de l'état général. Certains malades souffrant d'hypertension de vieille date sont débarrassés pour ainsi dire de leur mal après une apoplexie hypertensive ou athéroscléreuse (sans parler, évidemment, des séquelles de l'hémiplégie subie).

Ainsi, l'athérosclérose cérébrale entraîne soit le développement ou l'intensification de l'état hypertensif, soit la suppression ou l'affaiblissement d'une hypertension préexistante. Ce fait semble paradoxal, mais correspond parfaitement aux données cliniques. Il semble que selon les cas agissent divers aspects du processus patho-

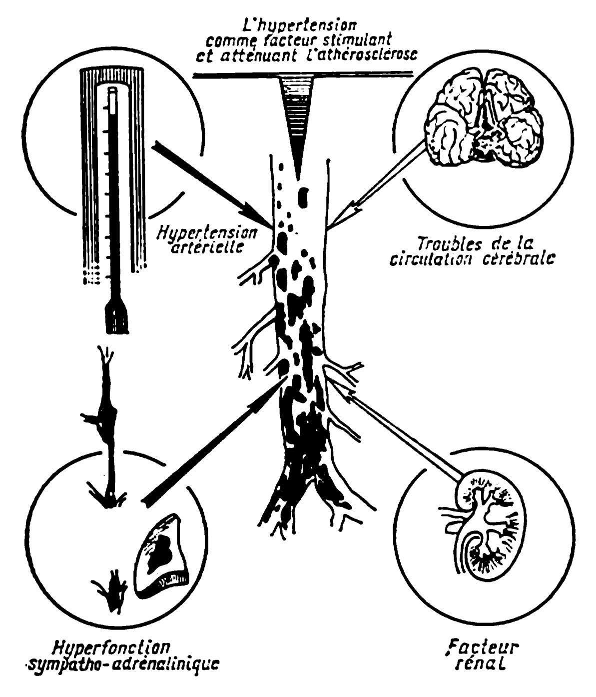


Fig. 93. Schéma de l'influence de l'hypertension sur l'athérosclérose :

flèches noires, facteurs stimulants ; flèches blanches, facteurs atténuants

logique si bien que l'on peut se référer au lien existant entre l'excitation et l'inhibition du tissu nerveux ainsi qu'aux réactions nerveuses paradoxales (comme l'ont montré dans leurs travaux Pavlov, Vvédenski et Oukhtomski). De plus, on peut estimer que telle ou telle réaction de l'appareil vaso-moteur dépend de l'intensité et du point d'impact (topologie) de l'excitation, de l'apoplexie dans le cas présent. En outre, le temps aussi joue son rôle : à la période critique survient principalement un état d'irritation extrême des réactions végétatives et notamment vaso-motrices ; au stade tardif, prolongé, leur inhibition, leur affaiblissement.

Un autre facteur est susceptible de s'opposer au développement d'un état hypertensif dans l'athérosclérose. C'est la faiblesse des contractions cardiaques provoquée par l'athérosclérose coronarienne (dans l'infarctus du myocarde, la cardiosclérose). On connaît bien la diminution marquée de la tension artérielle des hypertendus qui suit immédiatement l'infarctus du myocarde, de même que l'affaiblissement progressif de l'hypertension à mesure que se développe l'insuffisance cardiaque au troisième stade de l'athéroscl-

rose coronarienne. On imagine assez bien que l'implication précoce du système coronarien athéroscléròsé dans le processus morbide puisse créer des conditions allant à l'encontre du maintien à un niveau élevé de la tension artérielle. Nous voyons souvent des cardioscléreux (surtout parmi ceux qui ont subi dans le passé un infarctus du myocarde et *a fortiori* plusieurs) chez lesquels une hypertension artérielle ancienne a cédé la place à une tension artérielle normale ou basse pour de longs mois et même des années.

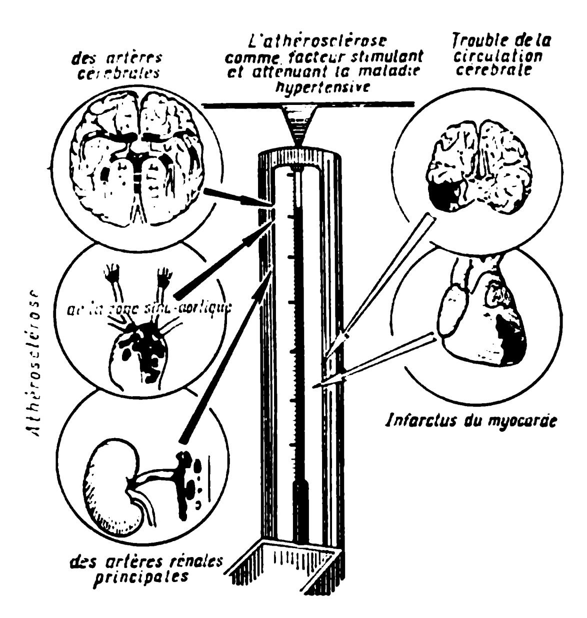


Fig. 94. Schéma de l'influence de l'athérosclérose sur l'hypertension :
flèches noires, facteurs stimulants ; flèches blanches, facteurs atténuants

Les fig. 93 et 94 représentent les schémas des influences réciproques de l'athérosclérose et de l'hypertension artérielle. Ces influences sont complexes. Les données exposées montrent qu'on ne saurait tirer une conclusion directe du fait que l'hypertension stimule toujours l'athérosclérose, et réciproquement, de même qu'on ne saurait affirmer que l'athérosclérose affaiblit l'hypertension, et réciproquement. Un même processus peut agir sur un autre dans tel ou tel sens suivant la forme, le stade et la localisation des lésions.

Discussion du problème

Dans les chapitres précédents nous avons mentionné différents faits touchant aux corrélations entre la maladie hypertensive et l'a-

thérosclérose. Nous examinons ici dans son ensemble le problème des rapports mutuels de ces deux maladies.

Avant tout est à élucider le problème de l'ordre d'apparition des deux affections, maladie hypertensive et athérosclérose, chez les malades. Selon l'opinion courante, l'hypertension précède l'athérosclérose. Peut-être est-ce là l'essentiel du lien qui unit la maladie hypertensive à l'athérosclérose ? En effet, comme le montrent les données mentionnées, l'hypertension artérielle stimule l'apparition de l'athérosclérose. On comprend aisément que chez les personnes atteintes d'hypertension artérielle (y compris de maladie hypertensive), l'athérosclérose se développe plus tôt et plus intensément, alors que chez les sujets normotendus, elle apparaît plus tard, à un âge plus avancé, et est, généralement, moins accentuée, d'une évolution moins rapide et moins intense. Une telle vue correspond incontestablement aux impressions des médecins, aussi est-elle volontiers acceptée. Elle reconnaît l'autonomie des deux maladies et ne regarde l'hypertension que comme facteur prédisposant à l'athérosclérose au même titre que le diabète sucré, l'obésité, la constitution hypersthénique, etc., voire comme facteur étiologique (en admettant que l'hypertension « provoque » l'athérosclérose). Dans les monographies de Schettler et Schroeder, l'hypertension est considérée comme une maladie favorisant l'athérosclérose. On comprend de ce point de vue que l'athérosclérose puisse se développer sans aucune participation de l'hypertension (comme sans participation du diabète sucré par exemple) et pareillement que l'hypertension puisse évoluer sans athérosclérose pendant une période parfois assez longue.

Toutefois, ce point de vue se heurte à certaine difficulté d'ordre statistique et anamnestique : quand on précise chez ces malades l'ordre de succession des symptômes d'hypertension et d'athérosclérose, un tableau plus complexe se dessine. Il s'avère que l'élévation de la tension artérielle chez les athéroscléreux coronariens est loin de précéder toujours les premières crises angineuses ou le premier infarctus du myocarde ; dans un assez grand nombre de cas, l'anamnèse montre que les symptômes d'athérosclérose coronarienne apparaissent d'abord, la tension artérielle restant normale, et que c'est plus tard seulement que survient l'hypertension selon les récits des malades et les observations médicales. Suivant les données de l'Institut de Thérapeutique obtenues par l'analyse d'un groupe d'athéroscléreux coronariens hypertendus, l'ordre d'apparition de l'hypertension et de l'athérosclérose coronarienne se caractérise comme suit. Dans 43 % des cas d'hypertension et d'athérosclérose associées, l'hypertension (objectivée par le sphygmomanomètre) a précédé l'apparition des symptômes d'athérosclérose coronarienne ; dans 21,5 %, les premiers signes de maladie ont été coronariens, la tension artérielle, normale au moment de leur apparition et antérieurement, ne s'est élevée que plus tard ; dans 15,5 % des cas, il

fut impossible de relever un ordre quelconque de succession, car, avant les accidents coronariens, les malades ne s'étaient pas soumis à des examens médicaux ou bien leur tension artérielle n'avait pas été prise, etc. Enfin, 20 % des malades ont affirmé que les deux affections sont apparues simultanément (c'est-à-dire que la période d'apparition des symptômes d'athérosclérose coronarienne : angine d'effort, infarctus du myocarde, a coïncidé avec celle de l'hypertension, antérieurement absente à en juger par des mesures effectuées peu avant). Certes, de telles données ne sont pas toujours suffisamment objectives, parce qu'elles sont tirées, pour une grande partie, de l'interrogatoire des malades ; en revanche, hautement instructifs sont les dossiers médicaux des malades observés plus ou moins longtemps en clinique ou policlinique sur lesquels on a pu suivre *de visu* l'ordre d'apparition de l'un et de l'autre syndrome.

Ainsi, le malade K., 48 ans, ingénieur, directeur d'une grande usine, qui avait profité presque chaque année d'un traitement en sanatorium en raison de son surmenage, en 1962 à la suite d'un choc psychique, connut soudain une crise angineuse grave suivie de la formation d'un foyer de nécrose du myocarde et de signes électrocardiographiques et cliniques généraux, sa tension restant normale. La radiologie révéla l'athérosclérose de l'aorte (calcinose). Dans la période de restitution, on observa une légère élévation de la tension artérielle avec laquelle le patient sortit de clinique afin de poursuivre son traitement dans un sanatorium cardiologique. Au printemps 1963, il était de nouveau admis à la clinique avec une hypertension importante : tension systolique de 220 mm Hg et diastolique de 130 mm Hg (et crises d'angine périodiques) ; l'hypertension céda à la dépressine. Dans le courant d'une année nous avons ainsi observé un malade normotendu qui subit des accidents coronariens sur un terrain athérosclérosé et chez lequel seulement plus tard se déclencha l'hypertension.

Chez le professeur I., 56 ans, on observa pendant une dizaine d'années des crises angineuses au cours de la marche ; les 4 premières années, la tension artérielle était en général normale, puis l'électrocardiographie révéla un bloc de branche et des extrasystoles dans un contexte d'insuffisance coronarienne et bientôt une augmentation de la tension artérielle qui atteignit progressivement un niveau élevé ; lors de l'examen, outre une cardiosclérose athéroscléreuse (sans insuffisance cardiaque), on constata une forte hypertension, ainsi que des signes initiaux d'artériolosclérose rénale.

On pourrait multiplier les exemples de ce genre, mais ce n'est certainement pas nécessaire. Il est clair que l'hypertension peut ne pas précéder les manifestations de l'athérosclérose (tout au moins coronarienne) mais les suivre.

Les données mentionnées réfutent l'idée que l'hypertension est un processus morbide qui ne fait qu'aggraver l'athérosclérose. Cer-

tes, ces données ne nient pas une telle influence, mais elles révèlent le lien intime qui unit les deux maladies, leur association fréquente comme deux manifestations de tendances pathologiques générales de l'organisme. En même temps, elles disent bien qu'on ne saurait regarder l'hypertension comme une « présclérose » (selon Huchard). En d'autres termes, on ne saurait affirmer que l'hypertension représente l'état fonctionnel initial de l'athérosclérose, et ce d'autant plus qu'elle manque dans la moitié des cas (tout au moins dans la période où l'on mesure la tension artérielle du malade).

Certes, dans la pratique médicale courante, c'est souvent l'hypertension qui apparaît d'abord et l'athérosclérose vient se surajouter. L'athérosclérose est dans ce cas considérée comme une complication survenant au stade tardif de la maladie hypertensive. Mais, nous l'avons déjà dit, chez certains malades, les premiers à se manifester sont des symptômes incontestables d'athérosclérose sans hypertension artérielle présente ou passée ; ils ne peuvent donc servir de critères du IIIe stade de la maladie hypertensive. Dans de nombreux cas, il faut formuler le diagnostic non dans l'ordre généralement admis : « maladie hypertensive à tel ou tel stade, athérosclérose à tel ou tel stade », etc., mais inverse : « athérosclérose de telle ou telle localisation et à tel ou tel stade, hypertension », etc., en tenant compte du fait que souvent le caractère de l'hypertension prête à bien des doutes dans les conditions données : est-ce la maladie hypertensive ou une hypertension symptomatique résultant de l'athérosclérose des artères rénales, carotidiennes, aortiques, cérébrales ou autres. Il n'est pas rare que l'hypertension artérielle, survenant sur un terrain d'athérosclérose, présente les traits habituels de la maladie hypertensive : qu'elle apparaisse à la suite de stress psycho-émotionnels, qu'elle ait une évolution dynamique, réversible, cédant à des hypotenseurs neurotropes. Certes, on peut la traiter comme une hypertension athéroscléreuse, mais une telle conception paraît injustifiée dans de nombreux cas (en effet, si une hypertension en tout point identique à la maladie hypertensive par son étiologie et son évolution apparaît plus tard que les formes initiales de l'athérosclérose, elle n'en perd pas pour autant le droit d'être interprétée comme maladie hypertensive).

En confrontant les dates d'apparition de la maladie hypertensive et de l'athérosclérose chez un même malade, on doit avoir présent à l'esprit qu'il existe une grande différence dans leurs possibilités de diagnostic précoce. Dans la maladie hypertensive, le principal critère diagnostique est le niveau de la tension artérielle. Aujourd'hui on mesure la tension de la population lors d'inspections médicales obligatoires et celle de tous les malades dans les hôpitaux, on la prend de plus en plus largement dans les policliniques et les stations de cure. Cette recherche s'est introduite dans la pratique des médecins scolaires et des pédiatres. Par conséquent,

la maladie hypertensive peut de nos jours être diagnostiquée beaucoup plus tôt et plus fréquemment qu'il y a vingt ans par exemple. Or, les critères de l'athérosclérose restent comme précédemment les crises angineuses, l'infarctus du myocarde, l'apoplexie, la claudication intermittente, diverses arythmies, etc., c'est-à-dire des syndromes qui apparaissent quand le mal est déjà accusé (même s'ils coïncident parfois avec son développement précoce et précipité). Ces syndromes correspondent en quelque sorte aux crises hypertensives. Quant à l'évolution « muette », elle est difficile à diagnostiquer. Les recherches électrocardiographiques et biochimiques ont en ce sens une certaine importance, mais on les effectue encore rarement et ordinairement lors de l'apparition de signes manifestes d'athérosclérose ; elles sont loin de jouer, pour le diagnostic précoce de cette affection, le rôle de la mesure de la tension pour celui de la maladie hypertensive.

Admettons à des fins de discussion que l'athérosclérose et la maladie hypertensive commencent chez les sujets, étudiés à une même période de la vie, sous l'influence des mêmes facteurs étiologiques. La période initiale, réversible et instable, de la seconde maladie est facile à découvrir par mesure de la tension artérielle, tandis que les symptômes cliniques de la première (troubles de la circulation coronarienne ou autres) entrent en scène beaucoup plus tard. Il est possible qu'en même temps qu'elles révèlent une tendance à l'hypertension artérielle, les analyses de laboratoire (cholestérolémie, électrocardiogramme) pourraient déceler des anomalies interprétables comme critères de début d'athérosclérose. Mais, premièrement, à cette période, les investigations de ce genre sont rares et accidentelles, deuxièmement, elles ne sont pas du tout aussi probantes pour l'athérosclérose que l'élévation de la tension artérielle pour l'hypertension (même en présence d'une athérosclérose indubitable, elles ne sont en effet pas obligatoires). Il en découle que même si on sait quel syndrome morbide s'est manifesté le premier, cela ne résout pas encore le problème : ce processus pathologique est-il en réalité le premier. Quand l'évolution de l'athérosclérose reste non déclarée pendant de longues années, on comprend fort bien que l'hypertension artérielle puisse, si elle survient au cours de ce processus, être découverte assez tard, mais avant les signes athéroscléreux typiques.

La lipoïdose artérielle s'observe dès la jeunesse. Au cours de la puberté chez les garçons on note une tendance marquée à des altérations lipidiques de l'intima de l'aorte. Avec les décennies, ces altérations sont plus fréquentes et plus étendues. Même si on ne regarde pas la lipoïdose juvénile comme une athérosclérose typique, même si on nie toute relation directe entre ces deux formes et que l'on considère cette lipoïdose comme un trouble passager du métabolisme lipidique (de même que l'hypercholestérolémie), il n'en faut pas moins conclure que de bonne heure, dès le jeune

âge, sont réalisées les conditions de l'athérosclérose future (ou tout au moins une partie d'entre elles). Mais la plupart des pathologistes ont tendance à voir dans la lipoïdose de l'intima les premières manifestations (encore instables et réversibles) de l'athérosclérose en tant que maladie ou plus exactement en tant que limite entre processus métaboliques physiologiques et pathologiques. N'est-il pas instructif pour l'étude de ce problème que l'hypertension juvénile, c'est-à-dire la tendance à des réactions hypertensives passagères et encore réversibles, soit également interprétée du même point de vue ? Le parallèle entre la lipoïdose et les réactions hypertensives juvéniles semble rapprocher ces phénomènes. En un mot, le vrai commencement de l'athérosclérose remonte dans le passé des malades aussi loin que celui de l'hypertension.

Ainsi, nous sommes en droit de conclure que, dans les cas d'association de la maladie hypertensive à l'athérosclérose, le commencement des deux affections se rapporte à la même période, mais que l'évolution de chacune d'elles peut se dérouler à un rythme, une vitesse propre, ce qui explique aussi bien les cas d'apparition simultanée que ceux d'un « début » plus précoce de l'hypertension ou de l'athérosclérose. Ce ne sont en réalité que des variétés de deux syndromes clinico-anatomiques considérés par nous comme maladies. Par conséquent, sans nier la stimulation de l'athérosclérose par une tension artérielle élevée, nous ne devons pas juger l'hypertension comme un état précédant l'athérosclérose ou comme un stade de celle-ci, étant donné que l'athérosclérose peut être aussi vieille sinon plus que l'hypertension.

Il faut ajouter que même à ses stades avancés l'hypertension peut s'observer sans athérosclérose. Elle peut évoluer longtemps sans présenter de signes cliniques. Quelquefois, à l'autopsie d'un hypertendu mort (pour raison accidentelle), on ne découvre pas les altérations morphologiques habituellement liées à l'athérosclérose. Du point de vue anatomopathologique l'artériolosclérose est bien plus typique de la maladie hypertensive que l'athérosclérose des gros vaisseaux. Il existe des pays où l'hypertension est fortement répandue et où pourtant l'athérosclérose est rare (il est vrai qu'on ne sait pas toujours si ces observations se rapportent à la maladie hypertensive et non à l'hypertension néphrogène par exemple).

Quant à l'autre conception, que la maladie hypertensive apparaîtrait plus tard que l'athérosclérose et en serait la conséquence, ce que nous venons de dire suffit pour la réfuter. Du reste, l'athérosclérose peut évoluer sans hypertension. On rencontre un assez grand nombre d'athéroscléreux qui vivent jusqu'à un âge fort avancé et dont la tension artérielle reste toute la vie dans des limites normales. On connaît des malades décédés d'athérosclérose coronarienne (aussi bien à un âge relativement jeune qu'avancé), qui de toute leur vie n'avaient pas présenté d'hypertension.

Ainsi, il est difficile de reconnaître comme justes les deux rai-

sonnements extrêmes concernant les relations entre les deux maladies : l'hypertension n'est pas plus la cause de l'athérosclérose et que l'athérosclérose, celle de l'hypertension, bien que la première agisse incontestablement sur l'évolution de la seconde, et réciproquement. On peut même dire qu'on note une action prédisposante de l'hypertension sur l'athérosclérose, et inversement, de l'athérosclérose sur l'hypertension, bien qu'il existe des actions réciproques opposées. Sous le rapport chronologique, l'apparition de l'une et de l'autre semblent coïncider.

Dans l'appréciation générale des relations entre maladie hypertensive et athérosclérose, deux points de vue peuvent être formulés.

Suivant l'un, ce sont deux maladies indépendantes, absolument différentes (deux entités nosologiques). La maladie hypertensive est une maladie nerveuse, l'athérosclérose, métabolique. La première est purement fonctionnelle (hypertonie vasculaire), la deuxième, organique (lipoïdose, plaques). Leur association fréquente est conditionnée par certains facteurs étiologiques et pathogéniques communs (prédisposition hérédo-familiale, écarts biochimiques, conditions générales d'apparition en rapport avec un stress nerveux).

L'évolution parallèle dans certains cas n'exclut pas une évolution autonome dans d'autres. Les deux maladies influent réciproquement l'une sur l'autre. Pratiquement, nous rencontrons des « cas purs » des deux maladies et des cas d'association avec prépondérance soit de l'une, soit de l'aûtre. En un mot, ces maladies, différentes mais influant l'une sur l'autre, font leur apparition dans des conditions analogues chez certains sujets déterminés et, pour cette raison, s'observent chez eux le plus souvent simultanément.

Ce point de vue, proche des notions courantes régnant dans ce domaine, n'en souligne pas moins le lien interne existant entre ces maladies, ce qui n'avait pas été fait jusqu'à présent avec suffisamment de netteté. Au contraire, certains cliniciens et pathologistes les ont avec obstination séparées l'une de l'autre et soutenu qu'il existait entre elles un certain antagonisme. Même White, clinicien d'une grande sagesse et d'une grande expérience, s'est exprimé en ce sens. Dans la monographie qu'il a écrite avec Gärtner sur la maladie coronarienne chez les jeunes (moins de 40 ans), 100 cas d'athérosclérose sont cités et pour aucun on n'a constaté d'augmentation de la tension artérielle (les données cliniques avaient été ainsi choisies). Les recherches épidémiologiques de White en Afrique montrent une forte fréquence de l'hypertension parmi certaines peuplades, la tendance à l'athérosclérose restant faible. Récemment, Kryjanovskaïa et coll. ont publié des observations signalant une grande extension de l'hypertension en Mongolie, alors que l'infarctus du myocarde y est très rare.

On ne tient pas compte dans de telles observations de ce qui peut distinguer par leur nature les formes d'hypertension décrites de

la maladie hypertensive. Il est fort possible que la grande fréquence des hypertensions rénales symptomatiques soit due à des affections infectieuses, virales, parasitaires, encore largement répandues dans certains pays d'Asie et d'Afrique, et aux particularités du régime hydrosalin qui favorisent les réactions hypertensives. En outre, l'appréciation de la fréquence de l'athérosclérose d'après celle de l'infarctus du myocarde, tout en étant suffisamment fiable dans les pays développés disposant de services de santé satisfaisants, peut ne pas être exacte dans des conditions plus primitives (souvenons-nous qu'il y a 50 ans cette forme était inconnue dans les pays hautement civilisés et qu'elle n'est largement diagnostiquée que depuis 30 ans). On peut se reférer ici à l'ouvrage de Poyet et coll. (1961) consacré à l'étude clinico-anatomique de l'athérosclérose chez les Noirs de Dakar (200 observations). Ils affirment que les thromboses des coronaires sont rares parmi ce groupe de malades, mais qu'on les a découvertes dans les artères cérébrales et rénales plus fréquemment que chez les Blancs ; par ailleurs, l'athérosclérose coronarienne ne s'accompagne pas de douleurs (elle reste muette pendant la vie). Ces données concordent avec les observations de Don-Dong suivant lesquelles chez les habitants de la Mongolie les infarctus du myocarde sont étonnamment rares, bien qu'à l'autopsie l'athérosclérose de l'aorte et des coronaires se constate assez souvent. Il ne s'agit évidemment pas de différences raciales mais de particularités de l'influence du milieu sur le caractère (la forme) de l'évolution de la maladie.

L'autre point de vue sur les relations entre la maladie hypertensive et l'athérosclérose peut être formulé comme suit : il existe une maladie unique qui se manifeste, dans certains cas, par le syndrome clinico-anatomique de l'hypertension, dans d'autres, par le syndrome clinico-anatomique de l'athérosclérose, mais le plus souvent par les deux processus pathologiques. La nature de cette maladie consiste en des troubles nerveux centraux de fonction et de structure des parois artérielles. Ces troubles sont dus à la surcharge des parties du système nerveux central réglant le tonus et la trophicité des artères. La maladie se distingue par une prédisposition héréditaire commune aux deux formes. Elle se développe dans l'une et l'autre par l'influence des mêmes conditions psycho-émotionnelles de vie de l'humanité contemporaine, c'est-à-dire que sa base épidémiologique et étiologique est la même. Dès les jeunes années, une des conditions de son apparition est la tendance à un dérèglement du métabolisme lipidique en partie de caractère constitutionnel, en partie dû à la consommation excessive de graisse par certains groupes de population dont l'activité physique est réduite. En même temps, dès les jeunes années, cette catégorie de sujets se distingue par une réactivité vaso-motrice accrue qui se traduit par des oscillations et élévations passagères de la tension artérielle.

Ce point de vue soulève évidemment un certain nombre de questions.

La première, si on admet la thèse de l'étiologie commune de l'athérosclérose et de la maladie hypertensive, c'est de savoir à quel maillon du processus pathologique divergent ces formes cliniques. La fig. 95 représente le schéma caractérisant ces maillons

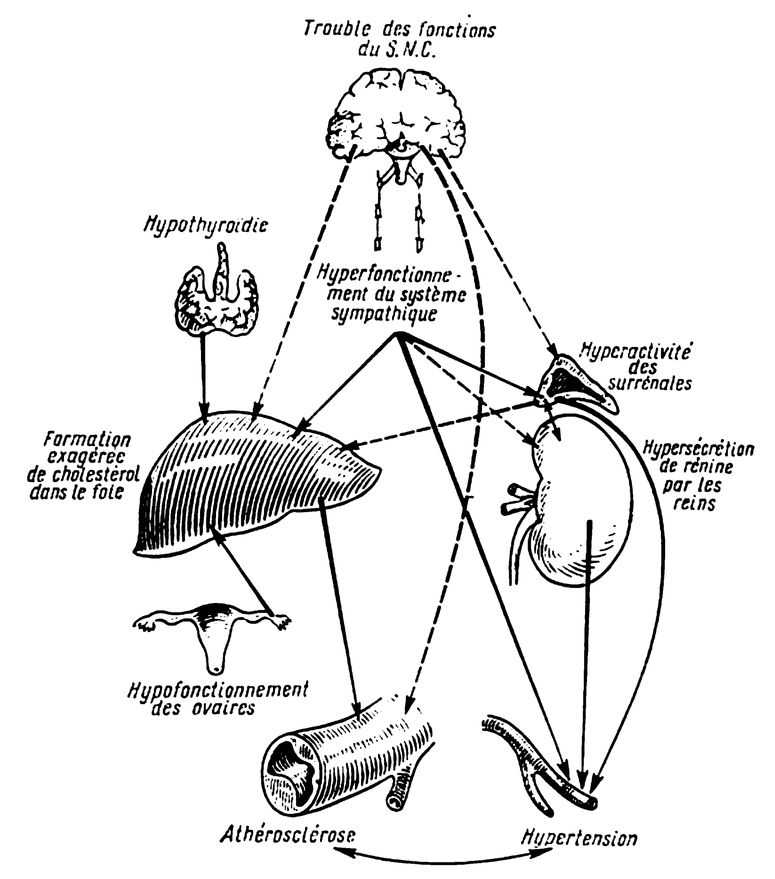


Fig. 95. Schéma de la pathogénie de la maladie hypertensive et de l'athérosclérose

étiologiques et pathogéniques de l'une et de l'autre. Il part de la thèse que la source du processus pathologique des deux formes est le système nerveux central et que par son origine et par son caractère elle présente un dérèglement de l'activité nerveuse supérieure et de la régulation sous-corticale. Puis c'est le système nerveux végétatif qui entre en jeu avec l'hyperfonctionnement de son sympathique. Ensuite, intervient la partie hormonale de cet appareil, une réac-

tion du tissu médullo-surrénal et d'autres secteurs du système chromaffine, produisant les cathécholamines. La maladie hypertensive et l'athérosclérose se développent sous le signe d'une activité sympatho-adrénalinique excessive. Là se termine la partie commune de leur pathogénie. Par la suite, leurs voies d'évolution diffèrent. Dans la maladie hypertensive, à la suite du maillon sympatho-adrénalinique, c'est le facteur humoral rénal qui intervient, intimement lié peut-être à la fonction cortico-surrénale, tout au moins aux stades avancés (aldostérone et autres hormones stéroïdes). Dans l'athérosclérose, à la suite du maillon sympatho-adrénalinique, c'est le foie qui entre en jeu comme organe dirigeant du métabolisme lipidique, en liaison intime peut-être avec les glandes endocrines. La thyroïde a une importance de premier ordre. C'est ainsi que se créent les maillons périphériques de la pathogénie déterminant l'évolution de la maladie, dans certains cas, dans le sens de la maladie hypertensive, dans d'autres, dans celui de l'athérosclérose. Souvent, ces deux mécanismes agissent simultanément, l'un plus fortement, l'autre moins. Suivant celui qui intervient le premier et avec le plus d'intensité, c'est l'hypertension ou l'athérosclérose qui prédomine. Ainsi, le tableau clinico-anatomique de la maladie hypertensive dans certains cas (ou celui de l'athérosclérose dans d'autres) est déterminé suivant ce point de vue par le branchement dans la chaîne pathogénique commune de maillons différents (ou tout au moins de degré différent) : la prépondérance du facteur stéroïdo-réninique entraîne l'hypertension, celle du facteur lipidique, l'athérosclérose.

La deuxième question concerne la cause de cette différence dans l'évolution du processus pathologique observée, dans certains cas, dans le sens des troubles des fonctions rénales et surrénales et de l'élévation de la tension artérielle, dans d'autres, dans celui du dérèglement du métabolisme lipidique (dans le foie ?) et de la lipoïdose de l'intima artérielle. Il est possible qu'un rôle décisif soit joué ici par certains facteurs exogènes. Ainsi, des néphropathies préexistantes d'étiologie variée favorisent l'apparition du syndrome hypertensif (et inhibent le développement de l'athérosclérose). Une consommation excessive et exclusive de produits riches en graisse animale et en cholestérol contribue au dérèglement du métabolisme lipidique (en particulier dans le foie) et oriente le processus pathologique dans le sens de l'athérosclérose. C'est dans le même sens qu'agissent d'autres facteurs prédisposant à l'athérosclérose. Reconnaissons que, pour l'instant, nous ne disposons sur ce sujet que d'exemples épars.

Il ne faut pas exclure l'hypothèse d'une différenciation d'évolution dans le sens de l'hypertension ou de l'athérosclérose se réalisant non au niveau du maillon rénal-surrénal ou hépato-thyréogène mais à un niveau plus élevé, celui des centres sous-corticaux : dans certains cas, il peut y avoir perturbation du seul système

vaso-moteur (vaso-presseur) ; dans d'autres, de la régulation du métabolisme lipidique, dans d'autres encore, de l'une et l'autre fonction centrale, l'une plus tôt, l'autre plus tard (ou bien même simultanément et parallèlement). Rappelons que suivant la théorie de la pathologie cortico-viscérale (Bykov), dans certains cas de névrose corticale, c'est la régulation du tonus vasculaire qui est perturbée, ce qui cause l'hypertension, dans d'autres, l'appareil régulateur de la fonction gastrique avec pour conséquence la maladie ulcéreuse, dans d'autres encore, la régulation de la respiration avec pour résultat l'asthme bronchique, etc. Reconnaissons que les conceptions de la pathologie cortico-viscérale, malgré leur ancienneté, n'ont pas encore été prouvées et que nous ne savons pas encore pourquoi, les états neurogènes initiaux étant similaires, des lésions viscérales diverses se développent avec leurs tableaux clinico-anatomiques respectifs. D'une façon générale, nous ne comprenons encore, il s'en faut, pourquoi les mêmes processus pathologiques primitifs provoquent des altérations tout à fait différentes. Qu'on pense par exemple au tableau extrêmement polymorphe des maladies allergiques telles que les collagénoses, entre autres le rhumatisme. La même maladie infectieuse affecte chez certains sujets tels organes, chez d'autres, tels autres (la tuberculose par exemple). Par conséquent, l'hypothèse de l'unité étiologique de l'athérosclérose et de la maladie hypertensive ne peut être contestée à cause de la dissemblance des formes nombreuses qu'elles revêtent aussi bien sous le rapport morphologique que clinique : la médecine connaît d'autres maladies pouvant se traduire chez des malades différents par des syndromes clinico-anatomiques à ce point disparates qu'on pourrait facilement les considérer comme différentes si elles n'étaient reliées par une même étiologie.

Cette conception d'une communauté nosologique a des adeptes qui font autorité parmi nos pathologistes et cliniciens. Ainsi, Davydovski dans un travail effectué en commun avec Tchékareva (1957) écrit : « L'athérosclérose et la maladie hypertensive avec toutes les variantes innombrables de leur évolution clinique et anatomique doivent être classées dans le même groupe des angionévroses, affections presque exclusivement humaines, numériquement les plus importantes et qui se développent sans aucun doute au cours de l'activité nerveuse spécifique fort intense de l'*homo sapiens.* »

Taréev (1951) estime que les rapports réciproques existant entre la maladie hypertensive et l'athérosclérose « ne se bornent pas à ceux de la conception communément admise selon laquelle l'athérosclérose est la conséquence de l'hypertension ou que les cas d'athérosclérose et de maladie hypertensive simultanées ne découlent que d'une rencontre de hasard entre deux affections courantes ». Et plus loin : « L'athérosclérose avec ses diverses localisations doit être considérée en réalité comme une maladie cortico-viscérale (neurovasculaire) fonctionnelle et organique unique présentant, de

même que la maladie hypertensive, toute une série de maillons pathogéniques. »

* *
*

De ce que nous venons d'exposer on peut tirer les conclusions suivantes.

1. La maladie hypertensive et l'athérosclérose commencent à un âge plus précoce qu'il n'est généralement admis et ces deux formes apparaissent approximativement en même temps. L'âge en comparaison plus jeune des hypertendus que des athéroscléreux s'explique par le fait que le diagnostic de l'hypertension est plus accessible (mesure de la tension artérielle).

2. Avec l'âge, la fréquence de la maladie hypertensive et celle de l'athérosclérose (tout au moins coronarienne) s'élèvent plus ou moins parallèlement, bien qu'à un âge plus avancé l'athérosclérose « rattrape » l'hypertension (ce qu'on peut expliquer par une contractilité diminuée du myocarde).

3. Les différences sexuelles sont fortement accusées entre hypertendus et athéroscléreux : hommes et femmes souffrent aussi souvent d'hypertension, mais l'athérosclérose se rencontre chez les hommes 2-3 fois plus fréquemment que chez les femmes. Dans une grande mesure, cette différence s'explique par l'action « protectrice » des hormones génitales femelles par rapport au développement de la lipoïdose, cette différence se nivelant chez les femmes ménopausées. La plus grande fréquence de l'athérosclérose (coronarienne) dans la ménopause coïncide avec une plus grande fréquence de l'hypertension au même âge.

4. Les deux formes s'observent beaucoup plus souvent chez les personnes dont la profession exige une forte tension nerveuse (ce facteur efface même dans l'athérosclérose les différences dues à l'influence sexuelle).

5. Dans l'étiologie des deux formes, le rôle déterminant revient à la surcharge psycho-émotionnelle propre à l'humanité contemporaine dans les conditions d'une vie urbanisée et d'une activité professionnelle complexe sous le rapport nerveux.

6. La maladie hypertensive et l'athérosclérose sont des maladies apparentées par leur origine (il est possible qu'elles représentent même des variantes de l'évolution d'un processus étiologiquement identique). Du point de vue clinico-anatomique, les deux maladies ont beaucoup de points de ressemblance, mais sont caractérisées comme entités nosologiques distinctes.

7. Les deux processus pathologiques influent l'un sur l'autre aussi bien par stimulation que, plus rarement, par inhibition.

8. Dans la pathogénie de la maladie hypertensive et de l'athérosclérose existent des maillons initiaux communs (troubles primitifs des appareils nerveux réglant le tonus et la trophicité vasculai-

res) et des maillons différents apparaissant plus tard (dans l'hypertension, c'est l'intervention rapide des reins et des surrénales dans le processus pathologique se manifestant par la sécrétion de produits vaso-presseurs, dans l'athérosclérose, celle du foie et du corps thyroïde avec un dérèglement consécutif du métabolisme lipidique).

9. On doit tenir compte de la fréquence de l'association de l'athérosclérose à la maladie hypertensive et de leur origine proche dans la prophylaxie et le traitement de ces formes pathologiques.

BIBLIOGRAPHIE*

OUVRAGES SOVIÉTIQUES

Abdoulaéva-Panova M. Fréquence de la maladie hypertensive parmi les travailleurs de l'industrie pétrolière de Bakou. Thèse, Moscou, 1956.

Abougova S. Taux de l'hyaluronidase et de l'antihyaluronidase sanguines dans l'athérosclérose et la maladie hypertensive. Dans: Athérosclérose et infarctus du myocarde. Medguiz, Moscou, 1959, pp. 181-189.

Abougova S. Panartérite de l'aorte et de ses branches. Kardiologuia, 1964, 3, 54-60.

Abougova S. Panartérite de l'aorte et de ses branches en tant que cause de l'hypertension. Dans : Hypertension artérielle. Méditzina, Moscou, 1964, p. 166.

Abougova S., Vikhert A., Loukomski G., Ratner N. Biopsie du rein. Thérapevtitcheski arkhiv, 1954, 1, 72-79.

Adylov A. Vitesse de la circulation dans la maladie hypertensive et la néphrite aiguë et chronique. Dans : Travaux de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S., Maladie hypertensive. Moscou, 1952, 2, 244-260.

Afanassieva O. Valeur comparée du sulfate de magnésium dans le traitement de la maladie hypertensive suivant sa posologie et ses moyens d'introduction. Dans : Travaux de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S. Maladie hypertensive. Moscou, 1953, 4, 66-72.

Agapova E. De la caractéristique clinico-morphologique de la forme indolore de myocardiosclérose athéroscléreuse (sans hypertension). Kardiologuia, 1961, 1, 36.

Akhrem-Akhrémovitch R., Tchistiakova M. Traitement de la maladie hypertensive par la dépressine. Thérapevticheski arkhiv, 1962, 12, 3.

Aksiantsev M. De certaines particularités des troubles de la circulation cérébrale dans la maladie hypertensive. Travaux du Ier Institut de Médecine de Moscou, 1956, 1, 38-47.

Alexandrovskaïa M. Altérations histopathologiques du système nerveux central dans la forme maligne de la maladie hypertensive s'accompagnant d'états psychotiques. Arkhiv pathologuii, 1952, 14, 4, 56.

Alexandrovskaïa M. Altérations vasculaires dans le cerveau dans divers états pathologiques. Medguiz, Moscou, 1955.

Alexéeva A. Recherche sur l'inhibiteur de l'élastase chez les athéroscléreux et les hypertendus. Cor et vasa, 1960, 2, 3, 217-222.

Aliéva O. Influence de certaines graisses sur les indices du métabolisme lipidique chez les athéroscléreux coronariens. Voprocy pitania, 1960, 2, 13-17.

Allaberdyev D. Influence du climat sur le niveau de la tension artérielle des habitants de Turkménie. Dans : Facteurs de climatologie dans la clinique des maladies cardio-vasculaires. Medguiz, Moscou, 1961, pp. 206-209.

* Ne sont cités que les ouvrages parus depuis 1950.

Altoukhova S. Influence de graisses qualitativement différentes sur les propriétés coagulantes du sang et sur la fibrinolysine chez les athéroscléreux coronariens. Kardiologuia. 1963, 4, 54.
Anantchenko V. Modifications des propriétés coagulantes et anticoagulantes du sang lors de maladie hypertensive. Dans : Hypertension artérielle. Méditzina, Moscou, 1964, p. 83.
Andréenko G. La fibrinolyse et son influence physiologique. Dans : Ouspekhi sovrémennoï biologuii, 1960, 49, 3, 338-358.
Andréev S. La théorie cortico-viscérale de la pathogénie de la maladie hypertensive. Travaux de l'Institut de Cardiologie clinique et expérimentale, Tbilissi 1953, II, 279-297.
Andréev S., Vadkovskaïa I., Glébova M. Influence des dérivés de la rénine sur la tension artérielle expérimentale. Dans : Travaux de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S. Maladie hypertensive. Moscou, 1952, 2, pp. 56-75.
Andrioukhine A. Influence des stimuli acoustiques sur le développement de l'hypertension (données clinico-expérimentales). Cor et vasa, 1961, 3, 4, 284-292.
Anissimov V., Bérézovski B. Influence de la vitamine E sur l'évolution de l'athérosclérose et de la maladie hypertensive. Kazanski méditzinski journal, 1960, 5, 27.
Anitchkov N. Importance des recherches expérimentales pour la compréhension de la genèse de l'athérosclérose. Dans : Athérosclérose et insuffisance coronarienne. Medguiz, Moscou, 1956, pp. 3-18.
Anitchkov N., Tzinserling V. Etat actuel du problème de l'athérosclérose. Dans : Athérosclérose. Medguiz, Moscou, 1953, pp. 7-18.
Anokhine P. Bases physiologiques de la pathogénie des états hypertensifs. Cor et vasa, 1960, 2, 4, 251-280.
Arabidzé G. La lésion des artères rénales principales comme cause de l'hypertension symptomatique. Dans : Hypertension artérielle. Méditzina, Moscou, 1964, p. 154.
Aronov D. De la calcémie dans l'athérosclérose. Kardiologuia, 1962, 4, 42.
Avakian V. Maladie hypertensive parmi les habitants de la R.S.S. d'Arménie. Travaux de l'Institut de Médecine d'Erévan, 1959, 10, pp. 267-274.
Azletskaïa-Romanovskaïa E. Maladie hypertensive et grossesse. Medguiz, Moscou, 1963.

Babarine P., Motylianskaïa R. Taux du cholestérol sanguin chez les personnes adultes s'adonnant à la culture physique dans les groupes communs. Théorie et pratique de la culture physique, 1960, 9, 673.
Babarine P., Romanova L., Tchibitchian D. Variation du taux de la cholestérolémie chez les personnes adultes sous l'influence des exercices physiques. Sovietskaïa méditzina, 1963, 5, 109-111.
Bagdassarov A., Alpern P., Gourévitch I., Loguinova F., Merkoul V., Tchoukanova Z., Chkourko E., Zarkhine M. Etat du système cardio-vasculaire et hématopoïèse dans la maladie hypertensive. Thérapevtitcheski arkhiv, 1951, 2, 13-26.
Bagdassarov A., Alpern P., Merkoul V. L'infarctus perforant du myocarde. Thérapevtitcheski arkhiv, 1955, 5, 13-23.
Bakoulev A., Lébédéva V. Essai de traitement chirurgical de l'infarctus aigu du myocarde. Klinitcheskaïa méditzina, 1960, 1, 48-55.
Bakoumenko M. Influence de la cocarboxylase sur les troubles du rythme cardiaque. Kardiologuia, 1964, 5, 49-54.
Banchtchikov V., Stoliarov G. Rapports entre les psychoses athéroscléreuses et hypertensives. Journal névrologuii i psychiatrii Korsakov, 1958, 1, 121-128.
Baranova L. Quelques données clinico-statistiques concernant le problème des rapports entre la maladie hypertensive et l'athérosclérose. Dans : Hypertension artérielle. Méditzina, Moscou, 1964, p. 276.

Baratz S. De la fréquence et de la caractéristique de l'athérosclérose coronarienne chez les travailleurs manuels. Dans : Fréquence de la maladie hypertensive et de l'athérosclérose coronarienne et conditions de vie. Méditzina, Moscou, 1964, pp. 70-81.
Baratz S., Novitchkova E. L'activité physique, la cholestérolémie et l'athérosclérose. Ier rapport. Kardiologuia, 1962, 1, 30.
Baratz S., Melnikova Z. La maladie hypertensive et l'athérosclérose parmi les ouvriers de l'Ouralmach. Sovietskaïa méditzina, 1962, 8, 13-18.
Bavina M. Influence de la vitamine D_2 sur les lipides sanguins et l'évolution de l'athérosclérose cholestérolique expérimentale. Dans : Travaux de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S. Athérosclérose. Medguiz, Moscou, 1953, pp. 134-139.
Bavina M., Mélikova M. Taux des lipoprotéines sanguines chez les athéroscléreux et les malades atteints d'infarctus du myocarde. Dans : Athérosclérose et insuffisance coronarienne. Medguiz, Moscou, 1956, pp. 143-155.
Bavina M., Lobova N. Taux des acides gras poly-insaturés dans le sérum des athéroscléreux. Kardiologuia, 1962, 6, 59.
Bavina M., Lobova N. Recherche sur l'activité lipolytique du plasma sanguin chez les athéroscléreux. Kardiologuia, 1963, 3, 53.
Béliaéva N. Niveau de la tension artérielle et fréquence de la maladie hypertensive chez les ouvriers de l'industrie du caoutchouc. Guiguiéna trouda i profzabolévaniï, 1958, 2, 8-12.
Béliaéva N. Données sur l'observation en dispensaire des hypertendus suivant leur lieu de travail et les mesures curatives et prophylactiques. Medguiz, Moscou, 1958, V, 184-196.
Béliaéva N., Bitkova S. Importance des prophylactoriums de jour et de nuit pour le traitement et la prophylaxie de la maladie hypertensive. Klinitcheskaïa méditzina, 1954, 10, 53-57.
Béloous A., Grébenkina M. L'hypertension expérimentale provoquée chez les chiens par la pituitrine et son traitement par la sympatholysine. Pharmakologuia i toksikologuia, 1952, 4, 35.
Bibikova A. Etat de certains appareils d'innervation du système cardio-vasculaire dans l'hypertension expérimentale. Journal névrologuii i psychiatrii Korsakov, 1952, 9, 36.
Blagonravova M. Sur le cholestérol fixé aux protides dans le sang au cours de l'hypercholestérolémie expérimentale. Arkhiv pathologuii, 1951, 13, 1, 43.
Bobkova V. La vitamine B_{12} dans l'athérosclérose. Sovietskaïa méditzina, 1957, 8.
Bodnar L. Variations du cholestérol et de la lécithine du sang des athéroscléreux d'après les stades de la maladie. Dans : Athérosclérose et infarctus du myocarde. Medguiz, Moscou, 1959.
Bogolépov N. Les états comateux. Medguiz, Moscou, 1963.
Bogolépov N., Rastvorova A. Prévention de la maladie hypertensive et de l'athérosclérose. Medguiz, Moscou, 1955.
Bogolioubov V. Rôle du potassium dans le traitement des extrasystoles et de la tachycardie paroxystique. Thérapevtitcheski arkhiv, 1963, 7, 41-48.
Borchtchevski A. Hypertension centrogène expérimentale d'origine corticale. Travaux de la IIe Session scientifique de l'Institut de Cardiologie clinique et expérimentale de l'Académie des Sciences de la R.S.S. de Géorgie, Tbilissi, 1953, 263.
Boukovskaïa A. Administration de l'acide ascorbique dans l'athérosclérose. Sovietskaïa méditzina, 1957, 1, 77-78.
Bourgman A. Influence de certaines vitamines sur l'évolution de l'hépatite chronique et de la cirrhose hépatique. Klinitcheskaïa méditzina, 1954, 4, 37.
Brédikis I. Un cas de stimulation électrique du cœur dans le syndrome de Morgagni-Adams-Stokes. Kardiologuia, 1962, 1, 68.
Britanichski G., Tour A., Filiptchenko E. Valeur comparée des résultats du traitement des malades atteints d'infarctus du myocarde à domicile et en clinique pour l'année 1955. Travaux du XIVe Congrès des Médecins soviétiques, Moscou, 1958, 395-398.

Bronovetz I. Indices de l'état fonctionnel du myocarde dans la maladie hypertensive. Kardiologuia, 1963, 6, 15.
Bykov K. Importance des travaux de Pavlov pour le développement de la physiologie et de la clinique modernes. Dans : Problèmes de la pathologie cortico-viscérale. Ed. de l'Acad. des Sciences de l'U.R.S.S., Moscou, 1952.

Cheïkh-Ali S. De l'influence de la vitamine B_6 sur la cholestérolémie dans l'athérosclérose. Thérapevtitcheski arkhiv, 1959, 9.
Cheïkman M. Altérations des protides, des lipoprotéines et des glucoprotéides sanguins chez les diabétiques. Klinitcheskaïa méditzina, 1960, 7, 36-43.
Cherchevski G. Trouble du métabolisme lipidique dans l'athérosclérose et certains moyens de l'influencer. Travaux du XIVe Congrès des Médecins soviétiques. Medguiz, Moscou, 1958, 92-94.
Cherchevski M. Influence de l'acide nicotinique sur l'activité fibrinolytique du sang dans l'athérosclérose. Kardiologuia, 1963, 1, 64.
Chestakov S. Les formes d'angine de poitrine intermédiaires entre l'angine de poitrine non compliquée et l'infarctus du myocarde. Thérapevtitcheski arkhiv, 1960, 4, 18.
Chestakov S. Infarctus du myocarde traînant. Kardiologuia, 1961, 3, 10.
Chestakov S. Quelques cas d'infarctus du myocarde traînant. Klinitcheskaïa méditzina, 1961, 2, 44.
Chidlovski V. De certaines particularités de la tension artérielle lors de réflexes conditionnés alimentaires et défensifs. Dans : Travaux du Ier Institut de Médecine de Moscou, 1961, 11, 375-383.
Chidlovski V., Kovaleva N., Vadkovskaïa I. Influence du manque de sommeil et de la surtension émotionnelle sur la tension artérielle et la teneur du sang des animaux en substances adrénergiques. Dans : Travaux de l'Institut de Thérapeutique de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S. Maladie hypertensive. Medguiz, Moscou, 1958, V, 83-97.
Chikhov M. Traitement des cardiaques en sanatorium et station de cure. Dans : Curologie. Medguiz, Moscou, 1958.
Chkhvatzabaïa I. Influence des remèdes neurotropes sur le développement de l'athérosclérose expérimentale. Communication I. Bulletin de biologie et de médecine expérimentale, 1956, 4, 39-42.
Chkhvatzabaïa I. Influence des remèdes neurotropes sur le développement de l'athérosclérose expérimentale. Communication II. Action des produits végétotropes. Dans : Athérosclérose et infarctus du myocarde. Medguiz, Moscou, 1959, pp. 90-98.
Chkhvatzabaïa I. Essai de reproduction expérimentale des lésions cardiaques par action sur le système nerveux. Kardiologuia, 1961, 3, 18.
Chkhvatzabaïa I., Menchikov V. De l'influence des catécholamines sur la pathogénie des altérations neurogènes du myocarde. Kardiologuia, 1962, 6, 27.
Chliapnikov N. L'anatomie pathologique et la pathogénie de l'infarctus du myocarde. Dans : Athérosclérose, Kouïbychev, 1960.
Chouloutko I. Influence du nitranol sur l'angine de poitrine. Kazanski méditzinski journal, 1958, 2, 25.
Chtchépine V. Les complexes cholestérolo-protidiques du plasma. Thèse, Volgograd, 1953.
Chtchipkova V. Influence de la trinitrine sur le cœur d'après les données électrocardiographiques. Travaux de l'Académie militaire et navale de Médecine, Léningrad, 1952, 33, 167-184.
Chtelmakh N. Sur le diagnostic de l'état préclinique de l'athérosclérose coronarienne. Kardiologuia, 1963, 2, 69.
Chvortchik Tch., Chpatchek B. Expérience clinique de revascularisation dans la maladie ischémique du cœur. Cor et vasa, 1960, 2, 2, 147-156.

Damir A., Sidorovitch S. Syndrome post-infarctoïde. Thérapevtitcheski arkhiv, 1961, 7, 3.

Danichtchevski G. Acclimatisation de l'homme dans le Nord. Medguiz, Moscou, 1955.
Davidovski N. Données sur l'application clinique d'un nouveau ganglioplégique, le quatérone, au traitement des angineux. Thérapevtitcheski arkhiv, 1962, 10, 55.
Davydovski I. Travaux de la Conférence des anatomopathologistes, Moscou, 1956, 311-312.
Davydovski I., Tchékareva G. Difficultés pratiques et théoriques de diagnostic de la maladie hypertensive. Arkhiv pathologuii, 1957, 19, 5, 20-29.
Dekhtiar G. Electrocardiographie. Medguiz, Moscou, 1951.
Démidova N. Investigations électrophorétiques des lipoprotéines sériques dans l'insuffisance coronarienne. Thérapevtitcheski arkhiv, 1962, 8, 46.
Démine A. Du traitement de la maladie hypertensive au régime déchloruré. Sovietskaïa méditzina, 1950, 5, 23-26.
Dénissova E., Ratner N., Smajnova N. Traitement des crises hypertensives. Dans : Travaux de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S. Maladie hypertensive. Moscou, 1953, 4, 28-42.
Derman G. Anatomie pathologique de la maladie hypertensive. Arkhiv pathologuii, 1957, 3, 3-15.
Derman G., Gontcharova L. Particularités morphologiques de l'athérosclérose dans la maladie hypertensive. Dans : Athérosclérose. Recueil consacré au 75e anniversaire de N. Anitchkov. Medguiz, Léningrad, 1961, pp. 40-47.
Djabiev A. Quelques indices du métabolisme lipidique chez certains groupes de la population de la R.S.S. d'Azerbaïdjan. Dans : Fréquence de la maladie hypertensive et de l'athérosclérose coronarienne et conditions de vie. Méditzina, Léningrad, 1964, pp. 64-70.
Djanélidzé I. Blocage transthoracique dans l'angine de poitrine. Klinitcheskaïa méditzina, 1950, 1.
Dligatch D., Dolgoun Z., Koulaïev B. Hypertension réflexogène expérimentale d'origine cardiaque. Kardiologuia, 1963, 6, 3.
Dligatch D., Koulaïev B. Rôle des systèmes afférents du cœur, de l'aorte et des sinus carotidiens dans la pathogénie des hypertensions réflexogènes. Dans : Hypertension artérielle. Méditzina, Moscou, 1964, p. 42.
Dobrotvorskaïa T. Tension de base, accidentelle et complémentaire chez les bien portants et les hypertendus. Kardiologuia, 1964, 5, 54-57.
Dodachvili M., Tavonious K. Contractilité du myocarde dans l'anévrisme du cœur d'après les données kymographiques. Klinitcheskaïa méditzina, 1957, 3, 99-109.
Dodachvili M. Clinique et diagnostic de l'anévrisme cardiaque chez les malades atteints d'infarctus du myocarde. Travaux du XIVe Congrès des Médecins soviétiques. Medguiz, Moscou, 1958, 613-622.
Dok V., Mandelbaum G., Mandelbaum R. Ballistocardiographie (trad. de l'anglais). Medguiz, Moscou, 1956.
Dolgoplosk N. Du diagnostic des infarctus du ventricule droit et des anévrismes postérieurs du cœur. Thérapevtitcheski arkhiv, 1954, 1, 59.
Doroféeva Z. Recherches expérimentales à l'aide d'un radioisotope ^{32}P sur la circulation dans les secteurs d'ischémie aiguë du myocarde. Dans : Athérosclérose. Medguiz, Moscou, 1953, pp. 31-37.
Doroféeva Z. De la classification de l'athérosclérose. Diagnostic électrocardiographique dans l'athérosclérose coronarienne. Dans : Athérosclérose et insuffisance coronarienne. Medguiz, Moscou, 1956, pp. 116-126.
Doroféeva Z. Principes de la vectocardiographie. Medguiz, Moscou, 1963.
Dovguiallo G., Gorbatchev V. Traitement de l'athérosclérose. Thérapevtitcheski arkhiv, 1962, 10, 50-55.

Efimova L. Variations du taux de certains acides aminés libres dans le sérum sanguin lors d'infarctus aigu du myocarde. Cor et vasa, 1963, 5, 1, 29-36.
Efimova N. Etat du foie dans l'athérosclérose expérimentale. Dans : Athérosclérose et infarctus du myocarde. Medguiz, Moscou, 1959.

Elanski N., Béguelman A. Théorie cortico-organique de l'origine de l'artérite oblitérante. Khirurguia, 1950, 9, 43-48.
Epstein L. Traitement sanatorial des malades ayant subi un infarctus du myocarde. Travaux du XIV[e] Congrès des Médecins soviétiques. Medguiz, Moscou, 1958, 450-456.
Erina E. Traitement de la maladie hypertensive par les ganglioplégiques. Thérapevtitcheski arkhiv, 1954, 5, 14-24.
Erina E. De l'influence exercée par les ganglioplégiques sur la circulation coronarienne chez les hypertendus. Dans : Travaux de l'Institut de Thérapeutique de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S. Maladie hypertensive. Medguiz, Moscou, 1958, V, 174-183.
Erina E. Sur l'importance de l'étude des rapports dans le temps pour l'analyse des ballistocardiogrammes. Thérapevtitcheski arkhiv, 1960, 5, 77-85.
Ermilov L. De certains changements dans la coagulation du sang dans l'athérosclérose coronarienne. Kardiologuia, 1962, 1, 37.

Fédorova E. Importance de l'évaluation du cholestérol total et du cholestérol libre dans le sérum sanguin. Thérapevtitcheski arkhiv, 1951, 6, 34-43.
Fédorova E. Les normes de tension artérielle. Thérapevtitcheski arkhiv, 1955, 3.
Fédorova E. Traitement prolongé des athéroscléreux à l'acide ascorbique. Sovietskaïa méditzina, 1960, 11, 56-61.
Fentzl V., Geil Z., Irka I., Brod I. Répartition des résistances vasculaires régionales lors d'un effort musculaire chez les bien portants et relation quantitative avec l'intensité de l'effort. Cor et vasa, 1960, 2, 2, 104-118.
Féringer E. Modifications des parois des coronaires avec l'âge. Dans : Athérosclérose. Sous la rédaction de N. Anitchkov et A. Miasnikov. Medguiz, Moscou, 1953, pp. 18-24.
Foguelson L. Capacité professionnelle et placement des malades ayant subi un infarctus du myocarde. Klinitcheskaïa méditzina, 1956. 1, 29.
Fotéeva M., Soulyé E., Toloknova E., Nestérova A. Détermination de l'état fonctionnel de la thyroïde dans la maladie hypertensive par le radio-iode. Thérapevtitcheski arkhiv, 1953, 3, 7-14.
Frenkel O. Etat de l'analyseur acoustique dans la maladie hypertensive. Dans : Travaux de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S. Problèmes de l'hypertension expérimentale et de la maladie hypertensive. Moscou, 1953, 3, 86-99.
Frolkis V., Koultchitzki K., Milko V., Kouzminskaïa U. La circulation coronarienne dans l'expérimentation et l'infarctus du myocarde expérimental. Gosmédizdat, Kiev, 1962.

Gadjiev Kh. Ulcères centrogènes de l'estomac dans la maladie hypertensive. Ed. de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S., Moscou, 1950, 1, 191-199.
Ganélina I. Du rôle des réflexes interocepteurs dans la clinique et la pathogénie de l'athérosclérose. Travaux du XIV[e] Congrès des Médecins soviétiques. Medguiz, Moscou, 1958, 66-71.
Ganélina I., Dzidzigouri T., Jilinskaïa M., Lang-Bélonogova N. Du rôle des troubles de l'activité nerveuse supérieure dans le métabolisme lipidique (observations clinico-expérimentales). Thérapevtitcheski arkhiv, 1958, 30, 6.
Guefter A. Importance clinique de la méthode ballistocardiographique dans les maladies du cœur. Travaux du I[er] Congrès des médecins soviétiques. Medguiz, Moscou, 1960, 51-54.
Guefter A. Traitement et régime des malades atteints de formes intermédiaires entre l'angine de poitrine et l'infarctus du myocarde. Thérapevtitcheski arkhiv, 1962, 11, 14.
Guelstein E. L'infarctus du myocarde. 2[e] éd. Medguiz, Moscou, 1951.
Guérassimova E. Dosage quantitatif de l'aldostérone urinaire chez les hypertendus. Thérapevtitcheski arkhiv, 1959, 9, 42.

Guérassimova E. La maladie hypertensive et l'aldostérone. Thérapevtitcheski arkhiv, 1960, 12, 34-38.
Guérassimova E. Du rôle de certains corticoïdes dans la maladie hypertensive. IIe rapport. Kardiologuia, 1963, 6, 11.
Guérassimova E. Sécrétion urinaire de l'aldostérone dans l'athérosclérose. Thérapevtitcheski arkhiv, 1963, 11, 73.
Guérassimova E. L'aldostérone dans la maladie hypertensive et l'hypertension rénale symptomatique. Dans : Hypertension artérielle. Méditzina, Moscou, 1964, p. 212.
Guermanov A. Mesures curatives et prophylactiques contre la maladie hypertensive. Travaux de l'Institut de Médecine de Kouïbychev, 1954, V.
Guibinski K. Coagulabilité accrue du sang dans les vaisseaux athérosclérosés. Cor et vasa, 1963, 5, 1, 44-52.
Glad V. Importance de l'exclusion de la fonction de la rate dans le développement de la cholestérolémie et de la phospholipémie. Moscou, 1950.
Glasounov I. Du taux du cholestérol sanguin et de la fréquence de l'infarctus du myocarde parmi la population de certaines villes de l'U.R.S.S. Kardiologuia, 1961, 3, 30.
Gléser G., Miasnikov L. De l'influence de certains facteurs extérieurs sur les lipides sanguins. Kardiologuia, 1961, 3, 35.
Gléser G., Spivak G. Confrontation des troubles de l'hémodynamique générale et rénale dans la maladie hypertensive. Thérapevtitcheski arkhiv, 1962, 10, 26.
Goldberg G. De l'influence de la charge physique professionnelle et de certains autres facteurs sur le taux du cholestérol et des lipoprotéines du sang. Kardiologuia, 1963, 3, 62.
Goldberg G. Rôle des facteurs professionnels et de la nourriture dans l'épidémiologie de l'athérosclérose coronarienne. Dans : Fréquence de la maladie hypertensive et de l'athérosclérose coronarienne et conditions de vie. Medguiz, Léningrad, 1964, 53-63.
Goldberg A., Léonov P. Fonction de la thyroïde dans l'athérosclérose. Thérapevtitcheski arkhiv, 1958, 4, 45-49.
Gontcharova L. De certaines substances protéiques dans les artères. Arkhiv pathologuii, 1957, 19, 12, 35.
Gorbovitzki E. Influence des remèdes vaso-moteurs dans l'hypertension thyréogène expérimentale. Dans : Travaux de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S. Maladie hypertensive. Moscou, 1952, p. 144.
Gordon Z. Traitement de l'angine de poitrine par l'implantation sous-cutanée de pellets de testostérone. Thérapevtitcheski arkhiv, 1955, 4, 37.
Gordon Z. De l'endartérite dite oblitérante dans l'hypertension et l'athérosclérose cérébrale. Dans : Travaux du Ier Institut de Médecine de Moscou, 1956, 1, 137-148.
Gorev N. Problèmes de la pathogénie de l'hypertension. Arkhiv pathologuii, 1953, 3, 3.
Gorev N. De l'hypertension. Gosmédizdat, Kiev, 1959.
Gorev N., Gourévitch M. Du rôle du système nerveux dans la genèse de l'hypertension expérimentale. Dans : Travaux de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S. Problèmes de l'hypertension expérimentale et de la maladie hypertensive. Moscou, 1953, 3, 12-22.
Gornak K. De la circulation cardiaque dans l'athérosclérose coronarienne. Arkhiv pathologuii, 1960, 11, 34-43.
Gornak K., Iastrebtséva N. Athérosclérose expérimentale chez les chiens. Travaux du Ier Institut de Médecine de Moscou, 1956, 22, 213-237.
Gorokhovski B. Clinique de la fibrillation auriculaire dans la cardiosclérose athérosclércuse coronarienne. Thérapevtitcheski arkhiv, 1957, 29, 8, 42.
Goulianskaïa E. Phénomènes névrologiques dans l'hypertension. Dans : Troubles psychiques dans la maladie hypertensive. Moscou, 1960, pp. 31-46.
Gourévitch M. Des infarctus du myocarde après surcharge physique. Kardiologuia, 1962, 3, 30.

Gourévitch M. Recherches sur la pathogénie de l'hypertension artérielle. Gosmédizdat, Kiev, 1960.
Gourvitch N. Fibrillation et défibrillation du cœur. Medguiz, Moscou, 1957.
Grabenko I. Du traitement de l'athérosclérose. Travaux du XIVe Congrès des Médecins soviétiques, Moscou, 1958, 105-108.
Grouzine A. Maladie hypertensive. Gosmédizdat, Kiev, 1952.

Iakhnitch I. Exploration radiologique dans la maladie hypertensive. Medguiz, Moscou, 1959.
Ianouchkévitchous Z. Particularités de l'activité nerveuse supérieure des coronariens athéroscléreux. Thérapevtitcheski arkhiv, 1956, 2, 22.
Iarochevski A. Particularités des réactions vasculaires chez les hypertendus. Klinitcheskaïa méditzina, 1951, 9, 33-38.
Iarovoy F. Influence du système nerveux central (diencéphale) sur le métabolisme cholestérolique. Thèse, 1954.
Ignatiev M. De l'influence de diverses doses de vitamine C sur la prothrombinémie chez les athéroscléreux. Thérapevtitcheski arkhiv, 1957, 7, 52.
Ignatiev M. De l'influence de l'acide ascorbique sur la tolérance du plasma sanguin envers l'héparine chez les athéroscléreux. Kardiologuia, 1963, 3, 68.
Ignatieva I. Anomalies vectocardiographiques dans l'athérosclérose, la maladie hypertensive et l'infarctus du myocarde. Dans : Athérosclérose et infarctus du myocarde. Medguiz, Moscou, 1959, 218-234.
Ignatova L. Influence de la vitamine B_{12} sur les lipides sanguins et sur le développement de l'athérosclérose expérimentale. Dans : Athérosclérose et infarctus du myocarde. Medguiz, Moscou, 1959, pp. 130-136.
Ignatova L. Variations du taux de la choline et de la méthionine sous l'influence de la vitamine B_{12} chez les athéroscléreux. Kardiologuia, 1961, 5, 35.
Ilina L. Etude de la sensibilité cutanée chez les hypertendus. Dans : Travaux de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S. Maladie hypertensive. Moscou, 1950, 1, 64-74.
Ilina L. Activité bioélectrique de l'écorce cérébrale au cours du traitement des hypertendus par narcose médicamenteuse prolongée. Dans : Travaux de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S. Maladie hypertensive. Moscou, 1953, 4, 17-28.
Ilina L., Ivannikova T. Etude de l'activité électrique de l'écorce cérébrale dans la maladie hypertensive. Dans : Travaux de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S. Maladie hypertensive. Moscou, 1952, 2, 49-56.
Ilina L., Koukolevskaïa E. Investigation électroencéphalographique de sportsmen à divers degrés d'entraînement. Dans : La médecine sportive. Travaux du XIIe Congrès international de Médecine sportive. Medguiz, Moscou, 1959, 92-96.
Ilinski B. Principes de prévention et de traitement de l'athérosclérose. Klinitcheskaïa méditzina, 1956, 5, 19-27.
Ioffé L. Modifications du dynamocardiogramme dans la maladie hypertensive. Kardiologuia, 1963, 3, 39-44.
Iossélévitch F. Etat fonctionnel de l'analyseur vestibulaire dans la maladie hypertensive. Dans : Travaux de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S. Problèmes de l'hypertension expérimentale et de la maladie hypertensive. Moscou, 1953, 3, 100-109.
Issakov I., Pankratov A. D'un produit vaso-presseur du liquide céphalo-rachidien apparaissant dans la maladie hypertensive. Dans : Travaux de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S. Maladie hypertensive. Moscou, 1950, 1, 59-64.
Isserson O., Roninson M. Clinique des thrombo-embolies des artères mésentériques. Thérapevtitcheski arkhiv, 1957, 29, 2, 26-34.
Issitchenko N., Guintcherman E. De la pathogénie de l'hypertension surrénalienne expérimentale. Bulletin de biologie et de médecine expérimentale, 1951, 31, 6, 426.
Ivannikova T. Investigation électroencéphalographique des modifications de

l'état fonctionnel du système nerveux central chez les hypertendus sous l'influence de produits neurotropes divers. Dans : Maladie hypertensive. Medguiz. Moscou, 1958, V, 52-70.
Ivanov V., Minervina N. Traitement de la maladie hypertensive par bains hydrosulfurés. Klinitcheskaïa méditzina, 1951, 3, 80-82.
Ivanov-Smolenski A. Essai de physiopathologie de l'activité nerveuse supérieure. 2e éd. Medguiz, Moscou, 1952.
Ivanov-Smolenski A. La doctrine de Pavlov et la physiologie pathologique. Ed. de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S., Moscou, 1952.

Jdanov V. Sur l'hypertrophie et les altérations du myocarde dans la maladie hypertensive selon le degré d'athérosclérose des coronaires. Dans : Hypertension artérielle. Méditzina, Moscou, 1964, p. 61.
Jdanova N. Trouble du rythme cardiaque chez les malades atteints d'infarctus du myocarde. Travaux du XIVe Congrès des Médecins soviétiques. Medguiz, Moscou, 1958, 353-356.
Jirmunskaïa E. Activité électrique du cerveau aux stades initiaux de la maladie hypertensive. Dans : Travaux de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S., Moscou, 1953, 3, 66-78.
Jislin S., Vlassova L. La chronaxie vestibulaire, indice de l'état des mécanismes régulateurs supérieurs dans la maladie hypertensive. Dans : Travaux de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S. Maladie hypertensive. Moscou, 1950, 1, 91-113.
Joukova A. Lipides sanguins dans la néphrose et l'athérosclérose. Thérapevtitcheski arkhiv, 1963, 2, 70.

Kakouchkina E. Variation de l'activité de la cholinestérase sérique chez les chiens selon l'état de leur système nerveux central. Bulletin de biologie et de médecine expérimentale, 1953, 1, 29.
Kalinina N., Bogoslovski V. Morbidité et mortalité par infarctus du myocarde (données portant sur l'un des arrondissements de Moscou). Kardiologuia, 1963, 1, 68.
Kaminski S., Savtchouk V. Rôle des mécanismes centraux dans le développement de la maladie hypertensive. Klinitcheskaïa méditzina, 1951, 10, 22-28.
Kaminski S., Savtchouk V. Nouvelles données sur l'état fonctionnel et le rôle des segments supérieurs du cerveau aux différents stades de l'hypertension. Journal vyssheï nervnoï déiatelnosti Pavlov, 1951, 5, 703-716.
Karamychev F. Capacité professionnelle des malades après infarctus du myocarde. Klinitcheskaïa méditzina, 1957, 35, 3, 123.
Karapétian F. Taux du cholestérol sanguin chez les jeunes en tant qu'indice de prédisposition à l'athérosclérose. Thérapevtitcheski arkhiv, 1961, 33, 1, 36-40.
Karéva T., Markov A. La gymnastique curative dans l'infarctus du myocarde. Klinitcheskaïa méditzina, 1954, 32, 1.
Karpman V. Dynamique de la contraction cardiaque dans la maladie hypertensive. Kardiologuia, 1961, 5, 74-80.
Karpman V., Abrikossova M., Ioffé L., Olénina K., Sadovskaïa G. Contractilité du myocarde dans les anévrismes du cœur. Kardiologuia, 1962, 3, 35.
Kassatkina L. Influence de l'hyaluronidase sur le développement de l'athérosclérose expérimentale. Kardiologuia, 1961, 4, 30.
Kassatkina L. Influence de l'histamine sur le développement de l'athérosclérose expérimentale. Kardiologuia, 1963, 3, 45.
Kassatkina L., Lobova N., Soukassova M. Influence de l'acide ascorbique sur le développement de l'athérosclérose expérimentale. Dans : Athérosclérose et thrombose. Méditzina, Moscou, 1964, 15-23.
Kavérina N. Pharmacologie de la circulation coronarienne. Medguiz, Moscou, 1963.
Kavetski N. Certaines questions fondamentales du traitement des hypertendus. Méditchny journal, 1951, XXI, VI.

Kavetski N. Traitement et prophylaxie de la maladie hypertensive. Dans : Maladie hypertensive. Medguiz, Moscou, 1960, 179-203.
Kazanski V. Traitement chirurgical des coronariens. Khirurguia, 1954, 1.
Keiser S. Pathogénie centrogène de la maladie hypertensive (hypertension par contusion ou commotion). Dans : Travaux de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S. Maladie hypertensive. Moscou, 1950, 1, 9-29.
Khvilivitzkaïa M., Khin L., Pokotinskaïa L. Le pronostic de l'infarctus du myocarde (d'après les observations à long terme). Thérapevtitcheski arkhiv, 1955, 2, 3.
Khvilivitzkaïa M., Magaril M. La morbidité, mortalité et invalidité dans l'athérosclérose coronarienne. Thérapevtitcheski arkhiv, 1962, 8, 53.
Khvilivitzkaïa M., Baskova M., Kantorovitch A., Rokhkind S., Soboléva A. Le pronostic professionnel de l'infarctus du myocarde. Travaux du XIV[e] Congrès des Médecins soviétiques. Medguiz, Moscou, 1958, 400-404.
Kikayon E. Anastomoses intercoronariennes dans le système des coronaires cardiaques dans l'athérosclérose sténosante. Kardiologuia, 1961, 5, 83-88.
Kipchidzé N. De la pathogénie de l'infarctus du myocarde. Thérapevtitcheski arkhiv, 1957, 7, 40-45.
Kipchidzé N. Etat fonctionnel de la thyroïde dans l'athérosclérose expérimentale. Bulletin de biologie et de médecine expérimentale, 1957, 43, 4, 33-66.
Kipchidzé N. Influence de la carence en oxygène sur le développement de l'athérosclérose. Bulletin de biologie et de médecine expérimentale, 1959, 47, 4. 54.
Kipchidzé N., Tchoumbouridzé I., Tvildiani D., Doumbadzé Z. Modification de la durée des diverses phases de la systole mécanique du ventricule gauche et de la vitesse de l'onde pulsatoire dans les artères de type élastique et musculaire lors de maladie hypertensive. Kardiologuia, 1963, 3, 27.
Kipchidzé N., Tkéchélachvili L. Du traitement de l'athérosclérose coronarienne. Dans : Problèmes actuels de la pathologie cardio-vasculaire, Tbilissi, 1963, pp. 70-75.
Klembovski A. Etude au microscope électronique des phases de début de l'athérosclérose expérimentale de l'aorte chez les lapins. Kardiologuia, 1963, 4. 31.
Klembovski A. Etude au microscope électronique des coronaires du cœur des lapins dans l'athérosclérose cholestérolique. Dans : Athérosclérose et thrombose. Méditzina, Moscou, 1964, 67-76.
Kléopina A. Variation du taux des lipides sanguins chez les athéroscléreux et les hypertendus traités à la lécithine. Dans : Athérosclérose et insuffisance coronarienne. Medguiz, Moscou, 1956, 209-224.
Kogan B. Clinique de l'infarctus du myocarde compliqué d'un anévrisme cardiaque. Travaux du XIV[e] Congrès des Médecins soviétiques. Medguiz, Moscou, 1958, 361-369.
Kogan B., Zlotchevski P. Recherche clinico-physiologique sur l'effet de l'euphylline (épreuve à l'euphylline) sur les malades atteints de cœur pulmonaire chronique. Thérapevtitcheski arkhiv, 1958, 8, 8.
Kokhtareva K. Rapports entre le taux de la vitamine B_1, la cocarboxylase, l'acide lactique et le phosphore minéral dans la maladie hypertensive. Dans : Travaux de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S. Maladie hypertensive. Moscou, 1952, 2, 269-281.
Kojevnikova T. Investigation de l'activité fibrinolytique et du fibrinogène sanguin dans l'athérosclérose coronarienne, l'infarctus du myocarde et les crises angineuses. Thérapevtitcheski arkhiv, 1961, 3, 97.
Kolossov A., Béliaéva N. Involution de la maladie hypertensive. Klinitcheskaïa méditzina, 1960, 6, 19-24.
Koltover A. Anatomie pathologique de la maladie hypertensive. Dans : Maladie hypertensive. Medguiz, Moscou, 1960, pp. 19-58.
Kononiatchenko V. Sur les réflexes vasculaires conditionnés et inconditionnés dans la maladie hypertensive. Journal vyscheï nervnoï déiatelnosti, 1953, 5, 680.

Konovalov N., Schmidt E. Certains problèmes de l'étiologie et de la pathogénie de la maladie hypertensive. Journal névrologuii i psychiatrii Korsakov, 1952, 9.
Koptéva E., Kaploun S. Elévation de la tension artérielle chez les chiens, provoquée par l'écroulement de l'activité nerveuse. Journal vyscheï nervnoï déiatelnosti, 1952, II, 5, 737.
Koreïcha L. Sur les corrélations entre l'écorce, les ganglions sous-corticaux et la région hypothalamique dans la régulation des fonctions de l'appareil cardio-vasculaire de l'homme. Travaux de la Session de Riazan de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S. sur le problème de la régulation nerveuse de la circulation et de la respiration, 1951, 137-147.
Koropova G. Influence de la choline sur le taux du cholestérol et de la lécithine sanguins chez les athéroscléreux. Medguiz, Moscou, 1956, pp. 201-209.
Koropova G. Influence de la méthionine sur le taux du cholestérol et des phospholipides sanguins chez les athéroscléreux. Thérapevtitcheski arkhiv, 1959, 9, 85-90.
Kouchélevski B. La dicoumarine, anticoagulant soviétique. Klinitcheskaïa méditzina, 1950, 28, 10.
Kouchélevski B. Recherche sur la thérapeutique anticoagulante. Medguiz, Moscou, 1958.
Kouchélevski B., Baratz C. De la pathologie et du diagnostic de la thrombose des artères rénales. Klinitcheskaïa méditzina, 1950, 6, 39-45.
Kouchélevski B., Réneva T. La maladie hypertensive chez les sujets ayant éprouvé un trauma crânien fermé. Thérapevtitcheski arkhiv, 1951, 3, 8-15.
Kouchélevski B., Baratz S. Syndrome de l'hypertension maligne dans la sclérose sténosante ostiale des artères rénales et possibilité de son diagnostic au cours de la vie. Thérapevtitcheski arkhiv, 1955, 8, 43.
Kouchélevski B., Iassakova O. De l'efficacité du traitement des infarctus du myocarde aux anticoagulants. Thérapevtitcheski arkhiv, 1958, 3, 3.
Koudriachov B. Le système physiologique anticoagulant. Problèmes de chimie médicale, 1960, 4, 1, 3-12.
Koudriachov B. La thrombose intravasculaire sous ses aspects physiologique et biologique. Kardiologuia, 1961, 5,7.
Koulaguina V., Oudelnov M. Du mécanisme de l'effet curatif de la réserpine. Dans : Hypertension artérielle. Méditzina, Moscou, 1964, p. 119.
Koutiavina L. Dynamique du taux du brome sanguin et état de l'activité nerveuse supérieure des hypertendus traités au bromure de sodium. Dans : Travaux de l'Institut de Thérapeutique de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S. Maladie hypertensive. Medguiz, Moscou, 1958, 5, 43-52.
Kovaleva N. De l'hypertension expérimentale par commotion. Dans : Travaux de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S. Maladie hypertensive. Moscou, 1952, 2, 42-49.
Kovaleva N. Formation de l'antirénine. Arkhiv pathologuii, 1953, 15, 6, 38-43.
Kramer A., Khodarev N. Application de la méthode radioisotopique à l'exploration fonctionnelle des reins dans l'hypertension. Dans : Hypertension artérielle. Méditzina, Moscou, 1964, p. 144.
Kritzmann M., Bavina M. Des variations du métabolisme protéique dans l'athérosclérose expérimentale. Dans : Athérosclérose. Medguiz, 1953, pp. 127-133.
Kritzmann M., Bavina M., Alexéeva A. Du métabolisme des protides et du cholestérol dans l'athérosclérose expérimentale. Travaux du XIV[e] Congrès des Médecins soviétiques. Medguiz, Moscou, 1958, 58-63.
Krivoroutchenko I. Du traitement des athéroscléreux par l'acide ascorbique. Thérapevtitcheski arkhiv, 1963, 4, 48.
Kun I. Les dérivations unipolaires et leur signification pour l'appréciation des ondes Q et T en III[e] dérivation. Thérapevtitcheski arkhiv, 1952, 3, 60-70.
Kun I., Kozlov I. Des modifications pseudo-infarctoïdes de l'électrocardiogramme lors du traitement chirurgical de l'anévrisme cardiaque (données expérimentales). Kardiologuia, 1962, 3, 51.

Kvitnitzki M. De certaines modifications de l'électrocardiogramme lors de l'irritation des interocepteurs des poumons et de la petite circulation dans l'hypertension expérimentale. Bulletin de biologie et de médecine expérimentale, 1953, 8, 23, 26.

Lang G. La maladie hypertensive. Medguiz, Léningrad, 1950.
Lapine B. De la pathogénie de l'infarctus du myocarde. Bulletin de biologie et de médecine expérimentale, 1955, 40, 8, 15-21.
Laufer M. Certaines particularités de répartition géographique et d'évolution clinique de l'athérosclérose coronarienne dans les conditions du climat torride de la vallée du Ferghana. Kardiologuia, 1962, 3, 64.
Létounov S. Aspects cliniques de la médecine sportive en U.R.S.S. Klinitcheskaïa méditzina, 1962, 1, 5-14.
Lévina Tz., Terletzkaïa T. Narcothérapie non médicamenteuse de la maladie hypertensive et d'autres maladies internes. Sovietskaïa méditzina, 1951, 10, 17-20.
Lévitina G. Expérience de la formation d'une dominante dans les centres vasopresseurs. Bulletin de biologie et de médecine expérimentale, 1952, 33, 4,4, 24-28.
Lidski A. Les principales maladies des vaisseaux périphériques. Medguiz, Moscou, 1958.
Likhtzier I. La maladie hypertensive. Moscou, 1950.
Lin-Tchen. Dynamique de la ballistocardiographie dans la maladie hypertensive. Klinitcheskaïa méditzina, 1957, 9, 124-131.
Lin-Tchen. Les ballistocardiogrammes dans l'athérosclérose coronarienne. Dans : Athérosclérose et infarctus du myocarde. Medguiz, Moscou, 1959, pp. 205-217.
Lioubouchkine A. Sur l'hypertrophie du cœur dans la cardiosclérose par insuffisance coronarienne chronique. Kardiologuia, 1962, 3, 25.
Lipovetzki B. Sur l'héparine du sang et le facteur d'éclaircissement dans l'athérosclérose. Thérapevtitcheski arkhiv, 1962, 3, 46.
Lissovski V., Khlybov G. L'oxygénothérapie dans les maladies hypertensive et coronarienne. Travaux du Ier Congrès des Médecins soviétiques. Medguiz, Moscou, 1960, 334-336.
Lobova N. Influence de l'acide ascorbique sur les lipoprotéines sanguines au cours du traitement des athéroscléreux. Dans : Athérosclérose et infarctus du myocarde. Medguiz, Moscou, 1959, pp. 124-129.
Loguinov A. Association de la polycythémie à l'hypertension et l'infarctus du myocarde. Travaux du Ier Institut de Médecine de Moscou, 1956, 1, 168-178.
Loguinov A. Taux du cholestérol sanguin et de ses esters chez les habitants de l'Ethiopie. Kardiologuia, 1962, 4, 84.
Louchnikova L. Taux de l'hormone thyréotrope dans le sang des athéroscléreux. Kardiologuia, 1963, 4, 51.
Loukomski P. De certains problèmes de prophylaxie et de traitement de l'athérosclérose. Klinitcheskaïa méditzina, 1957, 35, 8, 82.
Loukomski P. De l'emploi dans l'athérosclérose de certaines vitamines et autres remèdes agissant favorablement sur le métabolisme des lipides. Travaux du Ier Congrès des Médecins soviétiques. Medguiz, Moscou, 1960, 96-100.
Loukomski P. De certains indices biochimiques chez les coronariens et de leur signification diagnostique. Kardiologuia, 1962, 3, 3.
Loukomski P. Certaines questions relatives à la clinique de l'infarctus du myocarde. Kardiologuia, 1963, 4, 8.
Loukomski P., Kazmina P. La médication anticoagulante de l'infarctus du myocarde. Kardiologuia, 1961, 4, 3-13.
Loukomski P., Taréev E. Genèse et évolution de l'infarctus du myocarde. Travaux du XIVe Congrès des Médecins soviétiques. Medguiz, Moscou. 1958, 267-296.

Lourié Z. Troubles de la circulation cérébrale. Medguiz, Moscou, 1959.
Lyssenko L. Signification clinique du dosage des produits de la désagrégation de l'ADN dans le sérum des malades atteints d'infarctus du myocarde. Kardiologuia, 1963, 4, 72.

Magakian G. Données sur l'étude de la tension artérielle chez les singes. Dans : Travaux de la Session de l'Institut de Cardiologie clinique et expérimentale de l'Académie des Sciences de la R.S.S. de Géorgie, Tbilissi, 1953, pp. 107-111.
Magakian G., Miminochvili D., Kokaïa G. Etude expérimentale de la pathogénie de l'hypertension et de l'insuffisance coronarienne. Klinitcheskaïa méditzina, 1956, 34, 7, 30.
Magnitzki A. Essai d'application de la théorie de la dominante à l'analyse des variations de la tension artérielle dans l'hypertension. Dans : Travaux de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S. Problèmes de l'hypertension expérimentale et de la maladie hypertensive. Moscou, 1953, 3, 22-29.
Makarytchev A., Kourtzin O. Hypertension expérimentale d'origine corticale. Journal vyschei nervnoï déiatelnosti Pavlov, 1951, 1, 2, 199-213.
Makolkine V. Troubles du rythme et de la conduction dans l'infarctus du myocarde. Thérapevtitcheski arkhiv, 1957, 29, 3, 66.
Malkine Z., Ichmoukhamétova T., Krasnoperov F., Zaïtzev V. Les troubles humoraux de la maladie hypertensive et leur signification clinique. Travaux du XIV[e] Congrès des Médecins soviétiques. Medguiz, Moscou, 94-99.
Malkova N. Influence de certaines émotions sur la tension artérielle. Dans : Travaux de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S. Maladie hypertensive. Moscou, 1952, 2, 14-27.
Mandelboïm A. Corrélation entre les fractions du cholestérol du tissu tumoral, du liquide céphalo-rachidien et du sang. Voprocy neïrokhirurguii, 1953, 17, 4, 56-58.
Mankovski B., Slonimskaïa V., Dratcheva Z. Sur la pathologie nerveuse dans la maladie hypertensive. Kiev, 1960.
Mansourov Kh. Influence des hormones génitales androgènes sur la cholestérolémie dans l'athérosclérose et la maladie hypertensive. Dans : Travaux de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S. Maladie hypertensive. Moscou, 1952, 2, 135-143.
Mansourov Kh. Influence des hormones génitales sur l'évolution de l'athérosclérose expérimentale. Dans : Athérosclérose. Medguiz, Moscou, 1953, 144-147.
Mansourov Kh. Données comparatives sur l'état fonctionnel de l'activité nerveuse supérieure des hypertendus et des rhumatisants. Dans : Travaux de l'Institut de Thérapeutique de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S. Maladie hypertensive. Medguiz, Moscou, 1958, 5, 30-43.
Mansourov Kh., Kostenko Z. Extension et particularités de l'évolution clinique de la maladie hypertensive sous le climat de Douchambé. Dans : Problèmes de climatologie dans la clinique des maladies cardio-vasculaires. Medguiz, Moscou, 1961, pp. 206-209.
Markov Kh. De la composante allergique de l'hypertension névrotique chez les singes. Arkhiv pathologuii, 1959, 10, 31-38.
Markov Kh. Des névroses expérimentales chez les singes. Journal névrologuii i psychiatrii Korsakov, 1959, 10, 1184-1192.
Markov Kh. Influence des catécholamines et des hormones hypophysaires adrénocorticoïdes sur l'activité électrique du cerveau. Physiologuitcheski journal de l'U.R.S.S., 1963, 10, 1137-1144.
Markov Kh. De la pathogénie de l'hypertension centrogène névrotique. Dans : Hypertension artérielle. Méditzina, Moscou, 1964, p. 16.
Martianova T. De la nature de l'hypertension dite maligne. Dans : Travaux de l'Institut de Thérapeutique de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S. Maladie hypertensive. Medguiz, Moscou, 1958, V, 70-82.
Martynov I., Kramarovskaïa V. Importance de l'appréciation de l'activité de

la transaminase pour le diagnostic de l'infarctus du myocarde. Travaux du Ier Congrès des Médecins soviétiques. Medguiz, Moscou, 1960.
Maslova K. De l'influence de la nicotine sur l'athérosclérose expérimentale. Bulletin de biologie et de médecine expérimentale, 1956, 41, 6.
Maslova K. Extension de la maladie hypertensive parmi les ouvriers des manufactures de tabac et influence de la nicotine sur la tension artérielle expérimentale. Dans : Travaux de l'Institut de Thérapeutique de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S. Maladie hypertensive. Medguiz, Moscou, 1958, V, 206-216.
Maslova K. Comparaison des données d'investigation du métabolisme basal et de la fonction thyroïdienne par l'iode ^{131}I aux divers stades de l'athérosclérose et de la maladie hypertensive. Conclusions de la Session scientifique de l'Institut de Thérapeutique de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S., Moscou, 1959.
Matoussova A. Prévention des complications lors de l'entraînement des malades atteints d'infarctus du myocarde. Travaux du XIVe Congrès des Médecins soviétiques. Medguiz, Moscou, 1958, 632-634.
Matvéeva L. Investigations kymographiques de l'aorte dans l'hypertension et l'athérosclérose. Travaux du Ier Institut de Médecine de Moscou, 1956, 1, 101-114.
Mechtcherskaïa K., Borodina G., Koroleva N., Litvak F., Ostrovskaïa L. Influence du β-stérol et des laminaires sur l'évolution de l'athérosclérose expérimentale et clinique. Travaux du Ier Congrès des Médecins soviétiques. Medguiz, Moscou, 1960, 104-107.
Mekhtiev M., Arabidzé G., Krylov V. Artériographie des artères rénales dans l'hypertension. Thérapevtitcheski arkhiv, 1963, 4, 40.
Mélik-Babakhanov G. Rapports entre les écarts des fractions protéiques et lipoprotéiques dans la maladie hypertensive et l'athérosclérose et les facteurs hypertension et hypercholestérolémie. (Sur l'unicité pathogénique de la maladie hypertensive et de l'athérosclérose.) Kardiologuia, 1963, 3, 58.
Mélikova M. Les troubles de la circulation cérébrale dans l'infarctus du myocarde. Klinitcheskaïa méditzina, 1956, 34, 4, 23-30.
Menchikov V. Elimination des catécholamines par l'urine dans la maladie hypertensive et les hypertensions symptomatiques. Kardiologuia, 1961, 2, 18.
Menchikov F. De l'importance du régime dans le traitement et la prophylaxie de l'athérosclérose. Travaux du XIVe Congrès des Médecins soviétiques, Moscou, 1958, 87-92.
Merkoulov I., Kalkoutina M. La fonction de la vue dans la maladie hypertensive. Vratchebnoïe délo, 1950, 3, 241-245.
Métélitza V. Influence de l'atteinte du foie par le tétrachlorure de carbone sur le développement chez les lapins de la lipoïdose expérimentale de l'aorte. Kardiologuia, 1964, 5, 57-62.
Miasnikov A. Hypertension par commotion. Vratchebnoïe délo, 1950, 2, 145-149.
Miasnikov A. De l'influence de certaines vitamines sur la cholestérolémie et le développement de l'athérosclérose expérimentale. Klinitcheskaïa méditzina, 1950, 2, 8-10.
Miasnikov A. Etiologie et pathogénie de la maladie hypertensive. Thérapevtitcheski arkhiv, 1951, 5, 14-29.
Miasnikov A. Le rôle des troubles de l'activité nerveuse supérieure dans la pathogénie de la maladie hypertensive. Journal vyscheï nervnoï déiatelnosti Pavlov, 1951, 1, 1, 99-109.
Miasnikov A. De la classification de la maladie hypertensive. Dans : Travaux de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S. Maladie hypertensive. Moscou, 1952, 2, 5-14.
Miasnikov A. Nouvelles données sur les facteurs nerveux et humoraux dans la pathogénie de la maladie hypertensive. Dans : Problèmes de pathologie cortico-viscérale. Ed. de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S., Moscou, 1952, pp. 188-202.
Miasnikov A. Pathogénie et thérapeutique de la maladie hypertensive. Travaux

de la 7e Session de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S., Moscou, 1952, pp. 125-137.
Miasnikov A. Maladie hypertensive. Medguiz, Moscou, 1954.
Miasnikov A. Classification de l'athérosclérose. Dans : Athérosclérose et insuffisance coronarienne. Medguiz, Moscou, 1956, pp. 105-116.
Miasnikov A. Quelques données expérimentales et cliniques sur l'infarctus du myocarde. Thérapevtitcheski arkhiv, 1958, 6, 21.
Miasnikov A. Limites diagnostiques et pathogéniques entre la maladie hypertensive et l'athérosclérose. Thérapevtitcheski arkhiv, 1959, 4, 17-30.
Miasnikov A. Athérosclérose. Medguiz, Moscou, 1960.
Miasnikov A. L'angine de poitrine et l'infarctus du myocarde dans leurs rapports réciproques. Kardiologuia, 1961, 1, 4.
Miasnikov A. A propos des nécroses du myocarde. Kardiologuia, 1962, 1, 3.
Miasnikov A. De la pathogénie de l'infarctus du myocarde. Kardiologuia, 1963, 4, 3.
Miasnikov A. Le cholestérol et l'athérosclérose. Kardiologuia, 1963, 1, 3.
Miasnikov A., Tchazov E., Chkhvatsabaïa I., Kipchidze N. Nécroses expérimentales du myocarde. Medguiz, Moscou, 1963.
Miasnikov A., Koudriachov B., Tchasov E., Andréenko G. Traitement complexe des thromboses vasculaires à la fibrinolysine et l'héparine. Kardiologuia, 1964, 1, 3-9.
Miasnikov L. Influence de certains moyens neurotropes sur la cholestérolémie des athéroscléreux. Klinitcheskaïa méditzina, 1956, 6, 65.
Miasnikov L. Rôle des troubles du métabolisme lipidique du diabète sucré dans le développement de l'athérosclérose. Thérapevtitcheski arkhiv, 1963, 12, 73.
Miasnikov L. Administration de diéthylstilbœstrol dans l'athérosclérose. Sovietskaïa méditzina, 1961, 11, 90-95.
Miasnikov L. Emploi des hormones génitales dans l'athérosclérose. Sovietskaïa méditzina, 1963, 11, 33-36.
Miasnikov L., Zaïtzev V. Influence de l'extrait thyroïdien sur la répartition du cholestérol marqué au 4-^{14}C dans l'athérosclérose expérimentale. Kardiologuia, 1962, 6, 31.
Miasnikov L., Zaïtzev V. Variations du taux du cholestérol tissulaire dans l'athérosclérose expérimentale sous l'influence de l'extrait thyroïdien. Bulletin de biologie et de médecine expérimentale, 1963, 4, 47-49.
Miasnikov L., Piatenko V. La thyréotoxicose et l'athérosclérose. Thérapevtitcheski arkhiv, 1962, 4, 57.
Miasnikov L., Postnov I. Atténuation de l'action toxique sur le myocarde de l'extrait thyroïdien dans l'hypercholestérolémie alimentaire expérimentale. Kardiologuia, 1964, 1, 22-26.
Miasnikova I. La cholestérolémie résultant d'injections intraveineuses de liquide céphalo-rachidien. Vratchebnoïe délo, 1950, 5, 409-414.
Miasnikova I. Influence de l'acide ascorbique et de la vitamine A sur l'évolution de l'athérosclérose cholestérolique expérimentale. Dans : Travaux de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S. Maladie hypertensive. Moscou, 1952, 2, 103-107.
Miloslavski I. De la fonction des surrénales dans la maladie hypertensive. Travaux du Ier Institut de Médecine de Moscou, 1956, 1, 74-85.
Miloslavski I. Influence de la réserpine et de l'insuline sur la fonction du cortex surrénal dans la maladie hypertensive. Conclusions de la XVe Session annuelle de l'Institut de Thérapeutique de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S. Méditzina, 1964, 30-32.
Miloslavski I. Etat fonctionnel du cortex surrénal dans la maladie hypertensive. Kardiologuia, 1964, 3, 19-27.
Miloslavski I. Quelques indices de l'état fonctionnel du cortex surrénal dans la maladie hypertensive et de leurs modifications sous l'influence de la réserpine et de l'isméline. Dans : Hypertension artérielle. Méditzina, Moscou, 1964, p. 222.

Miminochvili D. Essai de réproduction expérimentale de l'hypertension et de l'insuffisance coronarienne sur des singes. Dans : Problèmes théoriques et pratiques de biologie et de médecine posés par les expériences sur les singes, Tbilissi, 1956, pp. 85-97.
Mirzoïan S., Tatévossian T., Dovlatian S. Influence du gangléron sur la transmission de l'excitation nerveuse. Dans : Le gangléron, Erévan, 1959, pp. 70-87.
Mitérev I. De certaines particularités fonctionnelles du cœur chez les chiens ayant subi une hypertension expérimentale prolongée. Thérapevtitcheski arkhiv, 1953, 4, 25, 29.
Mndjoïan A., Afrikian V. La synthèse du gangléron et de certains produits analogues. Dans : Le gangléron, Erévan, 1959, pp. 13-47.
Moguilnitzki B. De la perméabilité des parois des capillaires et précapillaires dans la maladie hypertensive. Dans : Travaux de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S. Maladie hypertensive. Moscou, 1950, 1, 5-8.
Moguilnitzki B., Broumstein M. Modifications des *vasa vasorum* dans la maladie hypertensive. Dans : Travaux de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S. Problèmes de l'hypertension expérimentale et de la maladie hypertensive. Moscou, 1953, 3, 175-182.
Moïsséev S. Clinique de la rupture du cœur. Klinitcheskaïa méditzina, 1955, 33, 10.
Moïsséev S. La mort subite dans l'infarctus du myocarde. Travaux du XIV[e] Congrès des Médecins soviétiques. Medguiz, Moscou, 1958, 377-384.

Napalkov A. Etude des lois du développement de la névrose expérimentale et de l'hypertension qui en résulte. Thèse, Moscou, 1952.
Napalkov A. Etude expérimentale des causes de l'hypertension prolongée chez les chiens. Bulletin de l'Université de Moscou, 1953, 12, 45.
Napalkov A., Karas A. Elimination des liaisons conditionnées pathologiques dans l'hypertension expérimentale. Journal vyscheï nervnoï déiatelnosti Pavlov, 1957, 7, 3, 402-409.
Nasser A. Etude de l'action hypocholestérolémiante du cétamiphène (phénexol) dans l'athérosclérose. Kardiologuia, 1964, 1, 52-57.
Nekrassova A. Activité comparée de certains facteurs du sang dans les diverses formes d'insuffisance coronarienne. Thérapevtitcheski arkhiv, 1962, 4, 22.
Nekrassova A., Efimova L. Variation de l'activité des transaminases et de la teneur en acides aminés du sérum sanguin des malades atteints d'infarctus aigu du myocarde. Kardiologuia, 1963, 4, 69.
Nestérov V. L'anévrisme du cœur sous ses rapports clinique et expérimental. Travaux du XIV[e] Congrès des Médecins soviétiques. Medguiz, Moscou, 1958, 356-361.
Nestérov V., Kotchétov A., Dikareva E. L'anévrisme du cœur. Medguiz, Moscou, 1963.
Nezline V. La maladie coronarienne. Medguiz, Moscou, 1951.
Nghyen Zuï-Zung. Indices graphiques de l'intensité de la circulation dans les membres. Thérapevtitcheski arkhiv, 1963, 7, 86.
Nikitine V. Propriétés élastiques des gros vaisseaux dans la maladie hypertensive. Thèse, Léningrad, 1951.
Nikitine V. Le processus de repolarisation du myocarde dans la maladie hypertensive. Kardiologuia, 1963, 3, 33.
Nikolaéva L. Teneur du sang en héparine et lipoprotéines chez les malades atteints d'infarctus du myocarde, les athéroscléreux et les angineux. Kardiologuia, 1961, 1, 51.
Novikova E., Oudelnov M. Influence du pneumogastrique sur le débit coronarien. Kardiologuia, 1962, 1, 21.

Ognev B., Savvine V., Savélieva L. Les vaisseaux sanguins du cœur : état normal et pathologique. Medguiz, Moscou, 1954.

Olénina K., Afanassieva V., Bolchakova E. Du diagnostic de l'anévrisme du cœur. Thérapevtitcheski arkhiv, 1962, 11, 24.
Ostapuk F. L'anesthésie novocaïnique rétrosternale dans le traitement des coronariens. Thérapevtitcheski arkhiv, 1957, 29, 4, 58.
Ostrovskaïa V. Signification clinique de la durée des phases systoliques chez les malades atteints d'insuffisance circulatoire après fortes doses de strophantine. Kardiologuia, 1963, 3, 70.
Oudelnov M. La régulation nerveuse du cœur. Ed. de l'Université de Moscou, 1961.
Ourinson I. De la pathogénie des céphalées dans la maladie hypertensive. Klinitcheskaïa méditzina, 1951, 9, 54-58.
Oussiévitch M. Rôle des troubles fonctionnels de l'activité des grands hémisphères cérébraux dans le développement des états hypertensifs. Dans : Travaux de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S. Problèmes de l'hypertension expérimentale et de la maladie hypertensive, Moscou, 1953, 5-12.
Ousvatova I. L'écorce surrénale et le métabolisme de l'hydrocortisone dans l'infarctus du myocarde expérimental. Kardiologuia, 1962, 3, 17.
Ousvatova I. Influence des gluco et minéralocorticoïdes sur les dimensions de l'infarctus du myocarde expérimental. Communication II. Kardiologuia, 1963, 1, 16.

Palatnik S., Limtcher L., Paramonova E., Lévitina G. Etat fonctionnel de l'écorce cérébrale des hypertendus sous l'influence d'un régime alimentaire (d'après les données électroencéphalographiques). Thérapevtitcheski arkhiv, 1951, 2, 26-40.
Paléev N. Influence du climat de l'Arctique et de l'Antarctique sur le système cardio-vasculaire de l'homme. Dans : Problèmes de climatologie dans la clinique des maladies cardio-vasculaires. Medguiz, Moscou, 1960, p. 107.
Paléeva F. Teneur en sodium et en potassium du sérum sanguin et élimination de ceux-ci avec l'urine au cours d'états hypertensifs. Kardiologuia, 1963, 6, 21-27.
Parine V., Maréev A. Importance de la méthode ballistocardiographique dans la recherche de l'insuffisance coronarienne et des infarctus du myocarde. Dans : Athérosclérose et insuffisance coronarienne. Medguiz, Moscou, 1956, pp. 235-248.
Parine V., Meerson F. Essais sur la physiologie clinique de la circulation. Medguiz, Moscou, 1960.
Pavlov I. Leçons de physiologie (1912-1913). Enregistrées par P. Koupalov. Ed. de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S., Moscou, 1952.
Pchonik A. L'écorce cérébrale et la régulation de l'économie. Ed. « Sovietskaïa naouka », Moscou, 1952.
Pékarski N. Influence de l'extrait thyroïdien sur la teneur du sang en cholestérol et en lécithine chez les athéroscléreux. Dans : Athérosclérose et insuffisance coronarienne. Medguiz, Moscou, 1956, pp. 224-227.
Pervova I. La sécrétion de protides par l'estomac dans la maladie hypertensive. Dans : Travaux de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S. Maladie hypertensive. Moscou, 1952, 2, 91-96.
Pétrovski B. Les anévrismes du cœur post-infarctoïdes et leur traitement chirurgical. Kardiologuia, 1961, 1, 23.
Pétrovski B., Rabkine I. Essai de diagnostic radiocinématographique des maladies du cœur et des vaisseaux. Kardiologuia, 1962, 2, 3.
Piskounova V. Dynamique de la répartition de la maladie hypertensive parmi les travailleurs de la construction de machines. Vratchebnoïe délo, 1961, 11, 114-117.
Plotz M. La maladie coronarienne (trad. de l'anglais). Moscou, 1961.
Pojarisski K. Du rôle de l'athérosclérose sténosante des artères du tissu nodal du cœur dans l'origine des arythmies (confrontations clinico-anatomiques). Kardiologuia, 1963, 4, 25.

Ponomareva E. Les corps cétoniques du sang chez les athéroscléreux traités à l'iode. Thérapevtitcheski arkhiv, 1953, 2, 45-49.
Ponomareva A. De l'administration d'héparine aux coronariens. Kazanski méditzinski journal, 1959, 4, 12-17.
Popov V. Sur l'origine des altérations électrocardiographiques dans l'infarctus du myocarde. Thérapevtitcheski arkhiv, 1955, 27, 3, 49.
Popov V. Clinique et diagnostic d'infarctus du myocarde itératifs survenant à de brefs intervalles. Medguiz, Moscou, 1960, 47-51.
Popov V., Gvatoua N. De certaines particularités des altérations clinico-anatomiques et électrocardiographiques au cours d'infarctus du myocarde itératifs. Travaux du XIVe Congrès des Médecins soviétiques. Medguiz, Moscou, 1958, 339-342.
Popova E. Relations entre la maladie hypertensive et l'athérosclérose d'après les données clinico-anatomiques et statistiques. Thérapevtitcheski arkhiv, 1956, 28, 6, 29.
Pouchkar I. Influence de la choline sur le développement de l'athérosclérose expérimentale. Dans : Athérosclérose, Moscou, 1953, 121-127.
Pouchkar I. Influence du système nerveux sur l'action de la choline comme inhibitrice du développement de l'athérosclérose expérimentale. Travaux du Ier Institut de Médecine de Moscou Setchénov, 1956, fasc. 1, 122-137.
Pouchkar I. La rhéographie précordiale et son importance clinique. Travaux du Ier Congrès des Médecins soviétiques. Medguiz, Moscou, 1960, 295-297.
Pouchkar I. Etude de la contractilité du cœur dans les maladies cardio-vasculaires par rhéographie de l'aorte et des poumons. Thérapevtitcheski arkhiv, 1961, 3, 88.
Prikhodkova E. L'hypertension expérimentale à la lumière de la doctrine de Pavlov. Dans : Travaux de la IIe Session de l'Institut de Cardiologie clinique et expérimentale de l'Académie des Sciences de la R.S.S. de Géorgie, Tbilissi, 1953, p. 253.
Prikhodkova E. Phases d'évolution de l'hypertension expérimentale d'origine nerveuse centrale et influence des substances hypotensives. Travaux de l'Institut de Cardiologie clinique et expérimentale, 1958, 5, 345-350.
Primak F. Manifestations principales de la carence en oxygène dans la maladie hypertensive et influence de l'oxygénothérapie. Dans : Oxygénothérapie. Ed. de l'Académie des Sciences de la R.S.S. d'Ukraine, Kiev, 1952, pp. 267-276.
Pronine I. Du rapport entre l'obésité et l'athérosclérose. Thérapevtitcheski arkhiv, 1961, 11, 83.

Raéva K. Etat des zones réflexogènes et des réflexes extracardiaques dans la maladie hypertensive. Dans : Travaux de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S. Maladie hypertensive. Moscou, 1950, 1, 114-122.
Raevskaïa G. Thromboses et embolies des artères périphériques dans l'infarctus du myocarde. Sovietskaïa méditzina, 1950, 9.
Raevskaïa G. Traitement à la dicoumarine des malades atteints d'infarctus du myocarde. Sovietskaïa méditzina, 1953, 7.
Raevskaïa G. Complications thrombo-emboliques de l'infarctus du myocarde. Travaux du XIVe Congrès des Médecins soviétiques. Medguiz, Moscou, 1958, 384-391.
Raevskaïa G. Médication anticoagulante de l'infarctus du myocarde. Klinitcheskaïa méditzina, 1958, 56, 8, 54.
Raevskaïa G. De la clinique et de la pathogénie du syndrome post-infarctoïde. Kardiologuia, 1964, 4, 37-42.
Raïskina M. L'électrocardiogramme et la teneur du myocarde en glycogène dans l'hypertension expérimentale. Bulletin de biologie et de médecine expérimentale, 1955, 39, 3, 36-40.
Raïskina M. Modifications du métabolisme dans les troubles coronariens. Tra-

vaux du XIV[e] Congrès des Médecins soviétiques. Medguiz, Moscou, 1958, 160-164.
Raïskina M., Khodas M., Samoïlova Z. Importance des troubles de la circulation cardiaque dans le mécanisme de la mort au stade aigu de l'infarctus du myocarde. Kardiologuia, 1963, 4, 45.
Rakhmanova L. Altérations des artères dans les angionévroses des membres. Dans : Athérosclérose. Medguiz, Moscou, 1953, pp. 82-88.
Ratner M. La circulation rénale dans la maladie hypertensive. Thérapevtitcheski arkhiv, 1953, 5, 57-63.
Ratner M. Influence de la dénervation des reins sur l'hypertension neurogène expérimentale. Bulletin de biologie et de médecine expérimentale, 1953, 36, 9, 28.
Ratner M. Du rôle du facteur rénal dans la pathogénie de la maladie hypertensive. Thérapevtitcheski arkhiv, 1956, 8, 9.
Ratner N. Diagnostic différentiel de l'artériolosclérose rénale et de la néphrite chronique. Dans : Travaux de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S. Maladie hypertensive. Moscou, 1952, 2, 201-220.
Ratner N. Altérations de la fonction rénale dans la maladie hypertensive. Moscou, 1953.
Ratner N. L'hypertension des néphropathies. Kardiologuia, 1962, 5, 3.
Ratner N. Classification des formes hypertensives de néphropathies. Dans : Hypertension artérielle. Méditzina, Moscou, 1964, p. 131.
Ratner N., Ossipenkova M. Nouvelles observations sur la clinique et la thérapeutique des crises hypertensives. Thérapevtitcheski arkhiv, 1956, 3, 45-62.
Ratner N., Dénissova E., Smajnova N. Crises hypertensives. Medguiz, Moscou, 1958.
Ratner N., Spivak G. La pyélonéphrite chronique. Thérapevtitcheski arkhiv, 1959, 9, 20.
Rather N., Spivak G. L'hypertension rénale symptomatique. Thérapevtitcheski arkhiv, 1960, 9, 20.
Ratner N., Gléser G., Spivak G., Charapov Ou. De l'action diurétique et hypotensive de l'hypothiazide. Thérapevtitcheski arkhiv, 1961, 10, 92.
Ratner N., Gléser G., Spivak G. Emploi de l'isméline (guanétidine) dans l'hypertension. Thérapevtitcheski arkhiv, 1962, 8, 102.
Razdolski I. La pathogénie des céphalées dans l'hypertension artérielle. Travaux du III[e] Congrès des Neurologues et Psychiatres soviétiques. Medguiz, Moscou, 1950, 329-331.
Réchétova M. Mécanisme d'action du gangléron (produit soviétique) sur la circulation coronarienne. Travaux du I[er] Congrès des Médecins soviétiques. Medguiz, Moscou, 1960, 336-337.
Rogov A. Des réflexes vasculaires conditionnés et inconditionnés de l'homme. Ed. de l'Académie des Sciences de la R.S.S. d'Ukraine, Kiev, 1951.
Rojdestvenski I. Sur l'importance des variations de la teneur en lipides du sérum sanguin des hypertendus. Dans : Travaux de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S. Maladie hypertensive. Moscou, 1952, 2, 96-103.
Romanova L., Babarine P. Influence des exercices physiques sur le taux des protides sériques, des lipoprotéines et du cholestérol total chez les adultes et les vieillards athéroscléreux. Kardiologuia, 1961, 6, 36.
Rybkina N., Iastrébova V. Du rôle du facteur endogène dans le développement de l'hypertension. Dans : Problèmes de l'hypertension et de l'insuffisance circulatoire, Gorki, 1951, pp. 48-55.
Ryvkine I. Rôle de l'hérédité dans l'étiologie de la maladie hypertensive. Klinitcheskaïa méditzina, 1960, 12, 24-29.
Ryvkine I. Etude épidémiologique de l'athérosclérose coronarienne en Union Soviétique. Dans : Fréquence de la maladie hypertensive et de l'athérosclérose coronarienne et conditions de vie. Méditzina, Léningrad, 1964, 19-27.
Ryvkine I., Ignatova L. Importance de l'hérédité et du milieu dans le développement de la maladie hypertensive et des troubles du métabolisme li-

pidique. Bulletin de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S., 1963, 12, 29-34.

Sadovskaia G. Variations de la contractilité du myocarde aux différents stades de la maladie hypertensive. Dans : Hypertension artérielle. Méditzina, Moscou, 1964, p. 71.
Salmanovitch V. Dynamique des électrolytes dans le cœur lors d'infarctus du myocarde expérimental. Dans : Athérosclérose et infarctus du myocarde. Medguiz, Moscou, 1959, pp. 266-275.
Samoïlova Z. Réaction de la rate aux produits pharmaceutiques lors d'hypertension expérimentale. Bulletin de biologie et de médecine expérimentale, 1952, 10, 41-45.
Samoïlova Z. Influence de la vitamine K (vikasol) sur le développement de l'athérosclérose expérimentale. Thérapevtitcheski arkhiv, 1959, 9.
Samoïlova Z., Mentova V. Influence de l'hypertension sur la cholestérolémie et sur la réactivité de l'appareil vasculaire des chiens lors d'administration prolongée de cholestérol. Cor et vasa, 1963, 5, 1, 71-78.
Savenkov P. Administration de choline aux athéroscléreux coronariens. Sovietskaïa méditzina, 1957, 8, 13.
Savitzki N. De certaines méthodes d'investigation de l'appareil circulatoire. Medguiz, Léningrad, 1956.
Savtchenkov I. L'endoauscultation radiologique. Khirurguia, 1954, 11, 18-27.
Sédov K. Prophylaxie et traitement de l'athérosclérose par l'acide ascorbique. Thérapevtitcheski arkhiv, 1956, 28, 2, 58-65.
Selye G. Prophylaxie des nécroses cardiaques par des médications chimiques (trad. de l'anglais). Medguiz, 1961.
Sepp E. L'apoplexie hypertensive. Travaux du III[e] Congrès des Neurologues et des Psychiatres. Medguiz, Moscou, 1950, pp. 286-288.
Séranova A. La structure normale des éléments nerveux de la paroi artérielle et ses altérations athéroscléreuses. Dans : Athérosclérose. Medguiz, Moscou, 1953, pp. 37-44.
Séranova A. Altérations morphologiques des centres nerveux du bulbe et des ganglions sympathiques et sensitifs innervant le cœur dans l'athérosclérose coronarienne et la maladie hypertensive. Dans : Athérosclérose et infarctus du myocarde. Medguiz, Moscou, 1959, 34-43.
Sérébrovskaïa I., Vadkovskaïa I., Pervova I. Taux sanguin de la rénine et de l'hypertensine chez les hypertendus. Thérapevtitcheski arkhiv, 1953, XXV, 56-63.
Serguéev G. Electronarcose des hypertendus. Travaux de l'Institut de Cardiologie clinique et expérimentale de l'Académie des Sciences de la R.S.S. de Géorgie, Tbilissi, 1958, V, 243-254.
Sevérine S. Le métabolisme énergétique du cœur et sa perturbation dans l'insuffisance coronarienne. Kardiologuia, 1961, 2, 3,
Sidelnikova T. Le taux sanguin des corps cétoniques chez les athéroscléreux et ses variations sous l'effet du traitement. Dans : Athérosclérose et insuffisance coronarienne. Medguiz, Moscou, 1956, 176-184.
Sidelnikova T., Spéranski M. Comparaison des résultats du traitement clinique des hypertendus au cours des 10 dernières années. Dans : Hypertension artérielle. Méditzina, Moscou, 1964, p. 111.
Sidorovitch S. La période prodromique dans l'infarctus du myocarde. Sovietskaïa méditzina, 1956, 9.
Sidorovitch S. L'infarctus du myocarde dans la jeunesse. Thérapevtitcheski arkhiv, 1963, 9, 76.
Sigal A. De certaines théories douteuses et vagues sur l'infarctus du myocarde. Thérapevtitcheski arkhiv, 1950, 1.
Sigal A. La digitale et son application thérapeutique. 2[e] éd. Medguiz, Moscou, 1956.
Sigal A. Les rythmes de l'activité cardiaque et leurs troubles. 2[e] éd. Medguiz, Moscou, 1958.

Sinitzyna T. De l'influence de la choline sur le développement de l'athérosclérose expérimentale. Dans : Athérosclérose et insuffisance coronarienne. Medguiz, Moscou, 1956, pp. 24-40.
Sinitzyna T., Loviaguina T. De la possibilité de reproduire expérimentalement l'athérosclérose chez des lapins par administration d'huile de coco. Kardiologuia, 1963, 3, 50.
Sinitzyna T., Pojarisski K. Athérosclérose coronarienne sténosante chez les chiens. Kardiologuia, 1961, 6, 25.
Sloutzki M. L'euphylline. Medguiz, Moscou, 1960.
Smolenski V. Influence de l'hypertension sur le développement de l'athérosclérose expérimentale. Dans : Athérosclérose. Sous la rédaction de N. Anitchkov et A. Miasnikov. Medguiz, Moscou, 1953, pp. 63-68.
Smolenski V. Développement de l'athérosclérose des principaux bassins artériels chez des malades à tension artérielle normale et élevée (données nécropsiques). Thérapevtitcheski arkhiv, 1958, 8, 47-54.
Smolenski V. Thromboses et embolies chez les athéroscléreux et les hypertendus atteints d'insuffisance cardiaque. Dans : Athérosclérose et infarctus du myocarde. Medguiz, Moscou, 1959, pp. 289-303.
Smolenski V. De la pathogénie des troubles de la circulation mésentérique chez les athéroscléreux et les hypertendus. Kardiologuia, 1961, 2, 36.
Smoliannikov A. Des troubles fonctionnels de la circulation coronarienne en tant que cause d'insuffisance coronarienne aiguë et d'infarctus du myocarde. Travaux du XIV[e] Congrès des Médecins soviétiques. Medguiz, Moscou, 1958, 305-310.
Soloun M. Du métabolisme des graisses aux diverses phases de l'athérosclérose. Kardiologuia, 1962, 4, 46.
Soukassova M. Traitement de l'athérosclérose par la délipine. Thérapevtitcheski arkhiv, 1962, 10, 94.
Spektorova Z. Modifications du tissu osseux dans la maladie hypertensive. Dans : Travaux de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S. Maladie hypertensive. Moscou, 1950, 1, 180-190.
Spektorova Z. Importance de la tomographie pour le radiodiagnostic de l'athérosclérose de l'aorte thoracique. Thérapevtitcheski arkhiv, 1962, 7, 45.
Spektorova Z., Erina E., Pouchkar J., Jdanova S. Comparaisons hémodynamiques et radiologiques dans l'athérosclérose et la maladie hypertensive. Dans : Athérosclérose et infarctus du myocarde. Medguiz, Moscou, 1959, pp. 190-204.
Spéranski I. Traitement de la maladie hypertensive par la narcose médicamenteuse prolongée. Thérapevtitcheski arkhiv, 1952, 5, 35-43.
Spéranski I. La thérapeutique sédative différenciée des hypertendus. Thérapevtitcheski arkhiv, 1952, 2, 23-28.
Spéranski I. Rôle du facteur nerveux dans l'origine de la maladie hypertensive. Kardiologuia, 1961, 3, 3.
Spéranski I., Béliaéva N. De l'influence du facteur héréditaire sur l'évolution de la maladie hypertensive (selon des observations prolongées). Klinitcheskaïa méditzina, 1960, 12, 29-33.
Spéranski I., Soulyé E., Bitkova S. Données héréditaires et familiales d'hypertendus. Thérapevtitcheski arkhiv, 1959, 9, 7-12.
Spéranski M. L'oxygénothérapie de la maladie hypertensive. Dans : Travaux de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S. Maladie hypertensive. Moscou, 1952, 2, 186-194.
Spéranski M. La thérapeutique périphérique zonale de l'angine de poitrine. Dans : Travaux de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S. Maladie hypertensive. Moscou, 1953, pp. 95-100.
Spéranski N. Variation fonctionnelle de certaines glandes endocrines chez les hypertendus sous l'influence de bains hydrosulfurés et au radon. Travaux du XIV[e] Congrès des Médecins soviétiques. Medguiz, Moscou, 1958, 470-477.

Spéranski N., Béloous S. La leucocytose régionale dans les lésions inflammatoires et nécrotiques du cœur. Thérapevtitcheski arkhiv, 1953, 4, 76-84.
Spivak G. Niveau de la tension artérielle et fréquence de la maladie hypertensive chez les télégraphistes et téléphonistes. Dans : Travaux de l'Institut de Thérapeutique de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S. Maladie hypertensive. Medguiz, Moscou, 1958, V, 196-206.
Stamler J. Recherches sur l'étiologie et la prophylaxie de l'athérosclérose. Dans : Athérosclérose. Recueil consacré au 75e anniversaire de N. Anitchkov. Medguiz, Léningrad, 1961, pp. 219-228.
Stroukov A. Les problèmes de la morphologie et de la pathogénie de l'infarctus. Medguiz, Moscou, 1959.
Sultanov M., Erina E. Traitement de l'hypertension par le synapleg. Klinitcheskaïa méditzina, 1964, 3, 71-75.

Tarassova L., Troïtzki G. Influence de la vitamine E sur le développement de l'hypercholestérolémie alimentaire et de l'athérosclérose. Voprocy meditzinskoï khimii, 1960, 1, 62-73.
Taréev E. La maladie hypertensive et l'athérosclérose. Thérapevtitcheski arkhiv, 1951, 5, 29-31.
Tatarski V., Tzinzerling V. De l'influence de l'extrait thyroïdien sur l'involution de l'athérosclérose. Arkhiv pathologuii, 1950, 1, 44-45.
Tcharny A., Krassovitzkaïa S., Laptéva N., Ploutchenko A. Nouvelle méthode d'obtention de l'hypertension expérimentale. Klinitcheskaïa méditzina, 1950, 28, 9, 86.
Tchazov E. Le rôle du spasme dans les troubles du système anticoagulant du sang. Bulletin de biologie et de médecine expérimentale, 1960, 3, 21-25.
Tchazov E. Nouvelles données sur l'origine de la thrombose des coronaires. Cor et vasa, 1960, 2, 3, 173-178.
Tchazov E. La destruction des thrombus dans les coronaires. Bulletin de biologie et de médecine expérimentale, 1961, 8, 22-25.
Tchazov E. Activité antihéparinique et antifibrinolytique du sang chez les athéroscléreux. Thérapevtitcheski arkhiv, 1962, 10, 36.
Tchazov E., Andréenko G. Une première expérience de traitement des thromboses par la fibrinolysine soviétique. Kardiologuia, 1962, 4, 59.
Tcherkes L. La choline en tant que facteur alimentaire dans la pathologie du métabolisme cholinique. Ed. de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S., Moscou, 1953.
Tchernigovski V. Les interocepteurs. Medguiz, Moscou, 1960.
Tchernigovski V., Khaïoutine V. Nouvelles données sur les mécanismes nerveux de la régulation de la tension sanguine. Travaux de la Session de Riazan de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S. Problèmes de la régulation nerveuse de la circulation et de la respiration, Riazan, 1951, 8-23.
Tchernigovski V., Iarochevski A. Influence de l'état fonctionnel de l'écorce cérébrale sur le système sanguin. Journal vyscheï nervnoï déiatelnosti Pavlov, 1952, 11, 1, 30.
Tchernogorov I. L'angine de poitrine. Medguiz, Moscou, 1954.
Tchernogorov I., Lokchina L. Thérapeutique antithyroïdienne de l'angine de poitrine. Travaux du XIVe Congrès des Médecins soviétiques. Medguiz, Moscou, 1958, 152-156.
Tchernogorov I. Troubles du rythme cardiaque. Medguiz, Moscou, 1962.
Tchernogorov I. Rôle des inhibiteurs de la monoaminooxydase dans le traitement de l'angine de poitrine. Thérapevtitcheski arkhiv, 1964, 1, 32-36.
Tchernogorov I., Bakoumenko M. Thérapeutique antithyroïdienne de l'insuffisance cardiaque dans la cardiosclérose et les valvulopathies rhumatismales. Thérapevtitcheski arkhiv, 1962, 11, 19.
Tchernogorov I., Lokchina L. Thérapeutique antithyroïdienne de l'angine de poitrine. Kardiologuia, 1963, 1, 52.

Tchernoroutzki M. Du rôle des troubles des relations cortico-viscérales dans la pathogénie des maladies internes. Thérapevtitcheski arkhiv, 1952, 3, 13-20.
Tchernoroutzki M., Lang-Bélonogova N. Essai d'étude des types de l'activité nerveuse supérieure en clinique. Klinitcheskaïa méditzina, 1954, 4, 3-9.
Tchernychéva E. Les infarctus du myocarde traînants. Dans : Athérosclérose. Sous la réd. de N. Anitchkov et A. Miasnikov. Medguiz, Moscou, 1953, pp. 118-121.
Téodori M. De certains problèmes pathogéniques, cliniques et thérapeutiques de l'infarctus du myocarde. Klinitcheskaïa méditzina, 1956, 9, 23-26.
Téodori M., Vlassov N. L'infarctus du myocarde et l'effort musculaire. Thérapevtitcheski arkhiv, 1963, 7, 3.
Térégoulov A., Bogoïavlenski V. De l'effet curatif des remèdes lipotropes dans l'athérosclérose. Travaux du Ier Congrès des Médecins soviétiques. Medguiz, Moscou, 1960, 100-102.
Tételbaum A. Les infarctus du myocarde atypiques. Travaux du XIVe Congrès des Médecins soviétiques. Medguiz, Moscou, 1958, 331-336.
Tételbaum A. Types cliniques de l'angine de poitrine et de l'infarctus du myocarde. Medguiz, Moscou, 1960.
Tiapina L. Influence de l'acide ascorbique sur la cholestérolémie dans la maladie hypertensive et l'athérosclérose. Dans : Travaux de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S. Maladie hypertensive. Moscou, 1952, 2, 108-113.
Tonkonogui I. Influence d'un régime pauvre en cholestérol sur la cholestérolémie des athéroscléreux (d'après les observations de la xanthomatose cutanée). Travaux du XIVe Congrès des Médecins soviétiques. Medguiz, Moscou, 1958, 99-103.
Toumanovski M. L'insuffisance coronarienne. Medguiz, Moscou, 1959.
Toumanovski M., Garmach V. Examen électrokymographique et radiokymographique des malades atteints d'anévrisme cardiaque. Kardiologuia, 1962, 3, 40.
Toumanovski M., Lavrova T., Novikov I., Garmach V. Examen électrokymographique du cœur de chiens après exérèse d'un infarctus du myocarde expérimental. Kardiologuia, 1962, 6, 22.
Toumanovski M., Garmach V. Examen électrokymographique et radiokymographique des malades ayant subi un infarctus du myocarde. Cor et vasa, 1963, 5, 2, 90-107.
Toupikova T. Obtention de l'hypertension expérimentale chez les lapins par diminution de leur circulation cérébrale (communication préliminaire). Kardiologuia, 1963, 3, 14.
Troubetzkoï A. Exploration de l'activité cardiaque et de la circulation du myocarde dans les conditions de l'isolation humorale du cœur. Rapport I. Exploration du cœur en tant que zone réflexogène. Kardiologuia, 1961, 4, 23.
Troubles nerveux et psychiques dans la maladie hypertensive. Sous la rédaction de E. Averbuch. Medguiz, Léningrad, 1959.
Tzibekmakher T. Influence de la phénamine et du phénobarbital sur la teneur du sang en cholestérol et en ses esters. Thérapevtitcheski arkhiv, 1955, 1, 48-55.
Tzinamzgvarichvili M. Classification de la maladie hypertensive. Tbilissi, 1952.
Tzinamzgvarichvili M. Classification de la maladie hypertensive à la lumière de ses données d'étude clinique et pathogénique complexe. Klinitcheskaïa méditzina, 1952, 30, 5, 9-17.
Tzinserling V. Altérations morphologiques des artères des membres inférieurs dans l'athérosclérose générale, la maladie hypertensive et l'angionévrose. Travaux du XIVe Congrès des Médecins soviétiques. Medguiz, Moscou, 1958, 49-58.
Vadkovskaïa J. Teneur en rénine des reins de sujets décédés de maladie hyper-

tensive et de lapins présentant une coarctation avec hypertension et athérosclérose cholestérolique. Bulletin de biologie et de médecine expérimentale, 1956, 6, 23, 41-42.
Vaïnbaum I. Etat fonctionnel de la thyroïde dans l'athérosclérose et influence des moyens médicamenteux. Dans : Athérosclérose et infarctus du myocarde. Medguiz, Moscou, 1959, pp. 152-161.
Vaïsman N., Guéorguievskaïa L. Influence du β-sitostérol sur le taux des lipides sanguins chez les athéroscléreux coronariens. Thérapevtitcheski arkhiv, 1961, 1, 29-35.
Vaïsman N. Influence du β-sitostérol sur le taux des lipidos sanguins. Thérapevtitcheski arkhiv, 1963, 11, 64.
Van-Tchi. Variations du taux de la prothrombine et du fibrinogène sanguins chez les athéroscléreux traités à l'acide ascorbique, à la choline et aux produits iodés. Klinitcheskaïa méditzina, 1959, 5, 129-131.
Varchamov L. Narcothérapie des hypertendus. Thérapevtitcheski arkhiv, 1952, 3, 6-14.
Vartapétov B. L'hypertension génitale expérimentale en tant que pathologie cortico-viscérale. Travaux de l'Institut de Cardiologie clinique et expérimentale de l'Académie des Sciences de la R.S.S. de Géorgie. Tbilissi, 1953, II, 367-381.
Vetzner A. Le syndrome pseudo-tumoral dans la maladie hypertensive. Dans : Troubles psychiques dans l'hypertension, Moscou, 1960, pp. 54 et 95.
Vich I. La psychothérapie dans l'hypertension. Dans : Troubles psychiques dans la maladie hypertensive, Moscou, 1960, p. 204.
Vikhert A., Sérébrovskaïa I. De la localisation rénale de la rénine chez les personnes saines et les animaux. Kardiologuia, 1962, 4, 10.
Vikhert A., Ouchkalov A. Les hémorragies dans les plaques athéroscléreuses des artères en tant qu'un des facteurs de l'athérosclérose. Kardiologuia, 1963, 1, 8.
Vikhert A., Goudim V., Bogouslavski V. Relation entre athérosclérose coronarienne et infarctus du myocarde. Dans : Athérosclérose et thrombose. Méditzina, Moscou, 1964, pp. 101-112.
Vikhert A., Sérébrovskaïa I., Koropova G., Ouchkalov A., Outchitel I. L'appareil juxtaglomérulaire et l'activité de la rénine dans les reins dans les cas d'hypertensions de divers types et les œdèmes. Dans : Hypertension artérielle. Méditzina, Moscou, 1964, p. 179.
Vinogradov A. Clinique et diagnostic des sténoses de l'isthme aortique. Thérapevtitcheski arkhiv, 1951, 2, 48-58.
Vinogradov A. Syndrome clinique de l'infarctus des piliers du cœur. Travaux du Ier Institut de Médecine de Moscou, 1956, 1, 148-156.
Vinogradov V., Vorobiova A., Karpova G., Tzibekmakher T. Des modifications de l'hémodynamique dans l'infarctus du myocarde. Kardiologuia, 1962, 6, 37.
Vinogradov V. Clinique, pronostic et traitement de l'infarctus du myocarde. Thérapevtitcheski arkhiv, 1957, 29, 7, 3.
Vinogradov V., Popov V., Smetnev A. Traitement du collapsus dans l'infarctus du myocarde. Thérapevtitcheski arkhiv, 1962, 3, 11-19.
Vinogradov V., Popov V., Smetnev A. Quelques problèmes de pathogénie, clinique et traitement des collapsus dans l'infarctus du myocarde. Kardiologuia, 1963, 4, 17.
Vinogradov S. Influence de la charge physique sur l'évolution de l'infarctus du myocarde. Bulletin de biologie et de médecine expérimentale, 1956, 5.
Vinogradski A. Influence de la cortisone sur l'évolution de l'athérosclérose expérimentale, sur les lipides sanguins et les 17-cétostéroïdes urinaires chez l'homme. Thérapevtitcheski arkhiv, 1959, 9, 41.
Vogralik V. Problèmes actuels de la maladie hypertensive. Dans : Problèmes de la maladie hypertensive et de l'insuffisance circulatoire, Gorki, 1951, pp. 7-13.

Volfson T., Golikov A., Mikouchkine M. Influence de l'huile de maïs sur le métabolisme lipidique et le développement de l'athérosclérose. Kardiologuia, 1961, 5, 29.
Volkova V. Sur les variations des indices lipidiques dans le sérum sanguin chez les jeunes hypertendus. Kardiologuia, 1961, 4, 38.
Volkova K. Influence de l'hypertension sur l'athérosclérose expérimentale. Dans : Athérosclérose. Medguiz, Moscou, 1953, pp. 53-63.
Volkova K. De l'influence de l'acide ascorbique sur le taux de « lipide total » de la paroi aortique dans l'athérosclérose expérimentale. Dans : Athérosclérose. Recueil consacré au 75e anniversaire de N. Anitchkov. Medguiz, Léningrad, 1961, 187-194.
Volynski Z. Sur le traitement des crises angineuses par injection intrathoracique de novocaïne et d'atropine. Travaux du XIVe Congrès des Médecins soviétiques. Moscou, 1958, 221-222.
Volynski Z., Issakov I., Iakovlev S., Keiser S. Les normes de la tension artérielle. Conclusions de la 3e Session annuelle de l'Institut de Thérapeutique de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S., Moscou, 1951.
Vovsi M. Clinique et pathogénie de l'insuffisance coronarienne aiguë (angine de poitrine). Travaux du XIVe Congrès des Médecins soviétiques. Moscou, 1958, 127-152.
Vovsi M., Kilinski E. Exploration fonctionnelle de l'état de la circulation coronarienne. Cor et vasa, 1960, 2, 2, 67-90.

Zaïratiantz V. Des altérations des muscles squelettiques dans la maladie hypertensive. Arkhiv pathologuii, 1953, 6, 43-49.
Zaïtzev V. Altérations des protides de l'aorte et du foie au cours de l'évolution de l'athérosclérose expérimentale. Dans : Athérosclérose et thrombose. Méditzina, Moscou, 1964, pp. 15-23.
Zaïtzev V., Miasnikov L. Etude de l'athérosclérose expérimentale par le cholestérol marqué au 4-^{14}C. Cor et vasa, 1963, 5, 2, 115-122.
Zakharievskaïa M. Anatomie pathologique de la néphrosclérose vasculaire. Ed. de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S., Moscou, 1952.
Zakoussov V. Remèdes coronaro-dilatateurs. Thérapevtitcheski arkhiv, 1963, 4, 3.
Zamyslova K. Essai d'étude comparée de l'activité nerveuse supérieure des hypertendus par la méthode clinique et la méthode d'élocution. Dans : Travaux de l'Institut de Thérapeutique de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S. Maladie hypertensive. Medguiz, Moscou, 1958, 5, pp. 3-18.
Zamyslova K. Etat de l'activité nerveuse supérieure des coronariens. Travaux du XIVe Congrès des Médecins soviétiques. Medguiz, Moscou, 1958, 164-166.
Zamyslova K. Du nouveau sur le traitement de la maladie hypertensive. Kardiologuia, 1962, 4, 86-89.
Zamyslova K., Ilina L. Comparaison des résultats de l'investigation de l'activité nerveuse supérieure suivant les données cliniques, électrocardiographiques et la méthode d'élocution chez les hypertendus et les coronariens. Dans : Travaux de l'Institut de Thérapeutique de l'Académie des Sciences médicales de l'U.R.S.S. Maladie hypertensive. Medguiz, Moscou, 1958, 5, pp. 19-30.
Zamyslova K., Erina E. Du nouveau dans le traitement de la maladie hypertensive. Dans : Hypertension artérielle. Méditzina, Moscou, 1964, p. 98.
Zaroubachvili A. Sur la psychopathologie de la maladie hypertensive. Travaux de la IIe Session de l'Institut de Cardiologie de la R.S.S. de Géorgie, Tbilissi, 1953, pp. 245-251.
Zborovski A. A propos de l'usage clinique d'un nouveau remède soviétique, le nitranol. Klinitcheskaïa méditzina, 1958, 36, 3, 71.
Zenzinov G. Diagnostic des infarctus de la cloison interventriculaire. Thérapevtitcheski arkhiv, 1953, 25, 1, 44

Zilova A., Lokchina L. La dicoumarine appliquée à l'infarctus du myocarde. Klinitcheskaïa méditzina, 1953, 31, 1.
Zodiev V. Radiodiagnostic des maladies du cœur et des vaisseaux. Medguiz, Moscou, 1957.
Zysko A. Influence des anticoagulants sur l'évolution de l'athérosclérose expérimentale. Dans : Athérosclérose et infarctus du myocarde. Medguiz, Moscou, 1959, pp. 161-170.

OUVRAGES ÉTRANGERS

Achor R. W., Futch W. D. The fate of patients surviving acute myocardial infarction. Arch. intern. Med., 1956, 98, 2, 162-174.
Adlersberg D. Inborn errors lipid metabolism ; clinical, genetic, chemical aspects. Arch. Path., 1955, 60, 481.
Adlersberg D., Chun-I-Wanga, Strauss L. The role of the basic substance in the pathogenesis of atherosclerosis. J. Mit. Sinai Hosp., 1957, 24, 6,655-668.
Ahrens E. H., Blankenhorn D. H. Effects of human lipids of substituting plant for animal fat in diet. Proc. Soc. exp. Biol., 1954, 86, 87.
Ahrens E. H., Tsaltas J., et al. Effects of dietary fats on the serum lipides of human subjects. J. clin. Invest., 1955, 34, 918.
Alexandrow D., Ciświcka-Sznajderman M., Ignatovska H., Wocial B. Studies on disturbances of carbonhydrate metabolism in atherosclerosis. J. Atheroscl. Res., 1962, 2, 3, 171-181.
Allen E. B. Psychiatric aspects of cerebral atherosclerosis. New Engl. J. Med., 1951, 245, 677-684.
Altschul R. Selected studies on arteriosclerosis. Springfield, 1950.
Altschul R. Endothelium. New York, 1954.
Altschul R. Enfluss von Sauerstofftherapie auf experimentelle Cholesterinatherosklerose. Z. Kreisl-Forsch., 1955, 44, 129-132.
Altschul R., Hoffer A., Stephen J. Influence of nicotinic acid on serum cholesterol in man. Arch . Biochem. Biophys., 1955, 54, 558-559.
Ambrus C. M., Beck N., Ambrus J. L. On the mechanism of thrombolysis by plasmin. Circul. Res., 1962, 10, 2, 161-165.
Anderson N., Fawcett B. Antichylomicronemic substance produced by heparin injection. Proc. Soc. exp. Biol., 1950, 74, 768-771.
Anderson N. A., Walker A. R. P., Lutz W., Higginson J. Chemical and pathological studies on aortic atherosclerosis. Arch. Path., 1959, 68, 380.
Andrus C. The relationship of lipids to atherosclerosis. III World Congress of Cardiology, Brussels, 1958, Round table conferences, 132-134.
Anokhin P. K. The physiological basis of the pathogenesis of hypertensive states. Proceedings of the Prague Symposium, 1960, 199.
Ashenbrenner R., Foth K. Herzglykoside und Antikoagulanten in der Therapie des frischen Myokardinfarkts. Med. Klin., 1956, 51, 716-723.
Ask-Upmark A., Adner L. Coronary infarction and gout. Acta med. scand., 1950, 139, 1-16.
Astrup T. The biological significance of fibrinolysis. Lancet, 1956, 2, 11, 565.
Astrup T. Neuere Aspekte in den Blutgerinnung und der Fibrinolyse und ihre Beziehung zur Koronarthrombose und Koronarsklerose. Wien. Z. inn. Med., 1958, 39, 9, 375.
Astrup T., Piper J., Rasmussen J. The fibrinolytic system in human blood. J. Clin. Labor. Invest., 1960, 12, 3, 236-341.
Astrup T., Buluk R. Thromboplastic and fibrinolytic activities in vessels of animals. Circulat. Res., 1963, 13, 253-260.

Bailey Ch., Truex R. et al. The anatomic (histologic) basis and efficient clinical surgical technique for the restoration of the coronary circulation. J. Thorac. Surg., 1953, 25, 143-172.

Bailey C., Likoff W. Surgical treatment of coronary insufficiency. Dis. Chest., 1955, 27, 477-514.
Balo J., Banga J. Change in the elastase content of the human pancreas in relation to atherosclerosis. Acta physiol., 1953, 4, 1, 2, 187-194.
Banga J., Schuller D., Laszlo Y. Change of elastase inhibitor in the blood of ammonium hydroxide treated rabbits. Acta Physiol. Acad. Sci. hung., 1955, 5, 1-6.
Barach J. H., Lowy A. D. Lipoprotein molecules, cholesterol and atherosclerosis in diabetes mellitus. Diabetes, 1952, 5, 1, 441-446.
Barber J., Grant A. P. The serum cholesterol and other lipids after administration of sitosterol. Brit. Heart J., 1955, 17, 296-298.
Barr D., Russ E., Eder H. A. Protein-lipid relationships in human plasma in atherosclerosis and related conditions. Amer. J. Med., 1951, 11, 480-493.
Beaumont J. Indications et résultats du traitement anticoagulant dans l'angine de poitrine sévère. Sem. hôp, Paris, 1952, 28, 1026.
Beaumont J. La fraction du cholestérol sérique extraite après adsorption sur papier. Arch. Mal. Cœur, 1961, 2, 76-82.
Beaumont J., Chevalier H., Lenègre J. Le traitement anticoagulant de l'infarctus du myocarde (suivi par le test de tolérance à l'héparine *in vitro*). Sem. hôp. Paris, 1952, 28, 1917-1925.
Beckwith J. et al. The management of myocardial infarction with particular reference of the chair treatment. Ann. intern. Med., 1954, 41, 1189.
Bell E. T. Hypertension. A symposium held at the University of Minnesota of September 1950, Minneapolis, 1951, 183-199.
Benditt E. P., Schiller S., Wong H., Dorfman A. Influence of ACTH and cortisone upon alteration in capillary permeability induced by hyaluronidase in rats. Proc. Soc. exp. Biol., 1950, 75, 782-784.
Berg H. H. Thromboembolie und Diätetik. Dtsch. med. Wschr., 1954,79,801.
Best M. M., Duncan C. H., van Loon E. J., Wathen J. D. Lowering of serum cholesterol by administration of plant sterol. Circulation, 1954, 10, 2, 201-206.
Beweridge J. M. R., Connel W. F., Mayer G. a. oth. The effect of certain vegetable and animal fats on plasma lipids of humans. Circulation, 1954, 10, 593.
Bilecki G. Hoher Blutdruck. Veb. G. Fischer Verlag, Jena, 1955, 243.
Bing J., Wiberg B. Localisation of renin in kidney. Acta Path. et Microbiol. scand., 1958, 44, 138.
Bing J., Kazimierczak J. Renin content of different parts of periglomerular circumference. Acta Path. et Microbiol. scand., 1960, 50, 1.
Biörck G. Wartime lessions on arteriosclerotic heart disease from northern Europe. Cardiovascular epidemiology. Ed. by A. Keys a. P. White, New York, 1956, p. 8-21.
Biörck G. Factors of risk in coronary artery disease. J. Malattie Cardiovascolari, 1963, 41, 41.
Blackburn H. et al. The electrocardiogram in population studies. Circulation, 1960, 21, 1160-1175.
Blohm E. Effects of triparanol (MER 29) on cholesterol metabolism. Internat. Symp. on drugs, affecting lipid metabolism. Milano, 1960, p. 40.
Blumenfeld A. Heart attack : are you a candidate ? P. Ericson, New York, 1964.
Blumgart H. L. Coronary disease : clinical-pathologic correlations and physiology. Bull. N. Y. Acad. Med., 1961, 27, 693-710.
Blumgart H. L., Freedberg A. S., Kurland G. S. Hypercholesterolemia and atherosclerosis. Amer. J. Med., 1953, 14, 665.
Blumgart H. L., Freedberg A. S., Kurland G. S. Treatment of incapacitated euthyroid cardiac patients with radioactive iodine. J.A.M.A., 1955, 157,1.
Blumgart H. L., Freedberg A. S. et al. Hypothyroidism induced by ^{131}I in the treatment euthyroid patients with intractable angina pectoris and congestive failure. J. chron. Dis., 1956, 4, 381-387.

Böhle E., Biegler R., Hohnbaum G. Über die Beziehungen zwischen Blutfettvermehrung, Konstitution und Lebensalter bei Arteriosklerosekranken. Medizinische, 1958, 16, 664-670.
Bolinger R., Grady H. J., Slinner B. J. The effect of injected heparin on the electrophoresis of the hypercholesterolemia. Amer. J. med. Sci., 1954, 127, 2, 193-200.
Böttcher C. J. Lipids in the vessels of atherosclerotics. Nature, 1959, 183, 47.
Böttcher C. J. F., van Gent C. M. Changes in the composition of phospholipids and phospholipid fatty acids associated with atherosclerosis in the human aortic wall. J. Atheroscl. Res., 1961, 1, 1, 36-46.
Böttcher C. J. F., Klynstra F. B. Content acid mucopolysaccharides in the human aorta. J. Atheroscl. Res., 1962, 2, 4, 263-269.
Boyd G. S. The thyroid, iodothyronines and atherosclerosis. J. Atheroscl. Res., 1961, 1, 1, 26-35.
Boyd G. S. Effect of linoleate and estrogen on cholesterol metabolism. Fed. Proc., 1962, 21, 4, II, 86-92.
Boyd G., Montgomery G. The interrelationships and effects of idiothyronine and cholesterol on the myocardium of the rats. J. Atheroscl. Res., 1961, 1, 5/6, 470-488.
Brain R. S. Cerebral vascular disorders. Ann. intern. Med., 1954, 41, 675-681.
Braun-Menendez E. Blood volume and extracellular fluid volume in experimental hypertension. Hypertension. A symposium. Ed. by Bell, 1951, pp. 98-116.
Braun-Menendez E. Evidence for renotropin as a causal factor in renal hypertension. Circulation, 1958, 17, 696.
Bredt H. Morphologie und Pathogenese der Arteriosklerose. Schettler G. Arteriosklerose. Stuttgart, 1961.
Brehmer W., Lübbers P. Über eine generalisierte Xanthomatose mit Knochenbefall und diffuse Plasmazellwucherung im Knochenmark bei essentieller Hyperlipämie. Arch, path. Anat., 1950, 318, 394-431.
Brest A., Moyer J. Decarboxylase inhibitors in the treatment of hypertension. Amer. J. Cardiol., 1962, 9, 116-119.
Brod J. Chronicka pielonephritis. Praha, 1955.
Brod J. Haemodynamic response to stress and its bearing on the haemodynamic basis of essential hypertension. Proceedings of the Symposium on the pathogenesis of essential hypertension. Prague, 1961, 255-265.
Brod J., Fencl V. Diural variations of systemic and renal haemodynamics in normal subjects and in hypertensive disease. Kardiologia, 1951, 31, 45.
Brod J., Fencl V., Hejl Z., Jirka J. Circulatory changes underlying blood pressure elevation during acute emotional stress. Clin. Sci., 1959, 18, 269-279.
Bronte-Stewart B., Antonis A., Eales L. a. oth. Effects of feeding different fats of serum-cholesterol level. Lancet, 1956, 17, 521-526.
Bronte-Stewart B., Krut L. The interdependence of prospective and retrospective studies in research on ischemic heart disease. J. Atheroscl. Res., 1962, 2, 5, 317-330.
Brown D. Evaluation of an I^{131} triglyceride tolerance test as an index of ischaemic heart disease in a large population. VI International Congress of Nutrition. Edinburgh-London, 1964, p. 172.
Brown K. H., Page I. H. Effect of oral iodine on serum butanol-insoluble proteinbound iodin in various species. Circulation, 1954, 10, 714-720.
Brožek J., Keys A. Overweight obesity and coronary heart disease. Geriatrics, 1957, 12, 97.
Brožek J., Keys A. Framingham Study. Amer. J. publ. Hlth, 1957, 47 suppl. April.
Buck R. C., Rossiter R. J. Lipids of normal and atherosclerotic aortas ; chemical study Arch. Path., 1951, 51, 224-237.
Buddecke E. Untersuchungen zur Chemie der Arterienwand. II. Arteriosklerotische Veränderungen am Aortenbindegewebe des Menschen. Hoppe-Selyler's Zschr. Physiol. Chem., 1958, 310, 182.

Buddecke E. Chemical changes in the ground substance of the vessel wall in arteriosclerosis. J.Atheroscl. Res., 1962, 2, 1/2, 32-47.
Burch G. E., Abildskov Y., Gronvich J. Spatial vectorcardiography. Philadelphia, 1953.
Burgess A. M. The malignant hypertension. Lancet, 1955, 268, 6742, 952-956.
Burns R. O., Wakerlin G. E. Protection against hypertension, arteriolonecrosis and death by dog renal extracts in experimental malignant hypertension. Circulat. Res., 1953, 1, 454.

Camfort A. Effect of large doses of heparin and heparin clearing factor on lipoprotein in rabbits. J. Physiol., 1955, 122, 225-235.
Cardiovascular epidemiology. Ed. by A. Keys, P. D. White. New York, 1956.
Carlson L. Serum lipids in men with myocardial infarction. Acta med. Scand., 1960, 167, 399.
Carrol B. J. Clinical observations in the treatment of phlebothrombosis with fibrinolysin. Angiology, 1957, 10, 4, II, 308-310.
Chakravarty R. N., Dey U. N., Mukerji B. Preliminary observations on experimental cholesterol atherosclerosis in rabbits with special reference to reticulin structure of arterial wall. Indian J. Med. Res., 1955, 43, 79-87.
Chapman C. Some effects of rice fruit diet in patients with essential hypertension. Hypertension. A symposium. Ed. by Bell, 1951, p. 504-517.
Chobanian A. V., Burrows B. A., Hollander W. Body cholesterol metabolism in man. II. Measurement of the body cholesterol miscible pool and turnover rate. J. clin. Invest., 1962, 41, 9, 1738-1744.
Ciancimino C. Comportamento dei lipidi epatici in seguito a somministrazione di vitamina K nei ratti alimintati condieta steatogena. Boll. Soc. Ital. biol. sperim., 1954, 30, 7, 912-913.
Cliffton E. E. Early experience with fibrinolysin. Angiology, 1959, 10, 4, II, 244-252.
Cliffton E. Mechanism of formation of vascular thrombosis and its treatment with fibrinolysin. J.A.M.A., 1961, 53, 5, 456-462.
Cohn J., Gurd F. R., Barnes B. A. et al. A system for the separation of the components of human blood. Quantitative procedure for the separation of the protein components of human plasma. J. Am. Chem. Soc., 1950, 72, 465-474.
Constantinides P. Production of experimental atherosclerosis in animals. J. Atheroscl. Res., 1961, 1, 374-375.
Constantinides P., Whyman J. Infarction and infarctoid necrosis in atherosclerotic rabbits. J. Atheroscl. Res., 1962, 2, 4, 285-305.
Cook D. L., Ray R., Davisson E. et al. Effects of cholesterol dosage, cortisone and DCA on total serum cholesterol, lipoproteins and atherosclerosis in rabbits. J. exp. Med., 1952, 96, 27-34.
Cook W. E., Pickering G. W. The location of renin within the kidney. J. Physiol., 1958, 143, 2, 78.
Corcoran A. C., Page I. H., Masson G. M. C. et al. Hypertension and hypertensive cardiovascular disease. Arch. intern., Med., 1951, 77, 732-770.
Corcoran A. C., Taylor R. D., Page I. H. Controlled observation on the effect of low sodium dietotherapy in essential hypertension. Circulation, 1951, 3, 1-16.
Cottet J., Mathivat A., Redel J. Etude thérapeutique d'un hypocholestérolémiant de synthèse l'acide phényl-éthylacétique. Presse méd., 1954, 62, 939-941.
Cottier P. Renal haemodynamik, Wasser- und Electrolytausscheidung bei Hypertonie. Helv. med. Acta, 1960, 27, 4, Suppl. 39, 1-180.
Cox J. R. Leonard P. J., Singer B. Changes in sodium distribution in body fluid compartments and urinary aldosterone excretion. Clin. Sci., 1962, 23, 1, 13-26.
Crawford T. The pathogenesis of atherosclerosis. J. Atheroscl. Res., 1961, 1, 2-25.

Crawford T. Morphological aspects in the pathogenesis of atherosclerosis. J. Atheroscl. Res., 1961, 1, 1, 3-25.

Dangerfield W. G., Smith E. B. Investigation of serum lipids and lipoproteins by paper electrophoresis. J. Clin. Path., 1955, 8, 132-139.
Davis O., Oester Y. T. Experimental arteriosclerosis. Inhibitory effects of ascorbic acid and inositol. Proc. Soc. exp. Biol., 1952, 81, 284-286.
Davidson J. D., Meyer W., Kendall F. E. Effect of choline upon experimental canine arteriosclerosis. Circulation, 1951, 3, 332-338.
Day A. The relationship of arterial macrophages to the phospholipid content in rabbit atheroma. J. Atheroscl. Res., 1962, 2, 350-364.
De Bakey M. E. Diseases of the arterial wall. Concepts of therapy. J. Malattie Cardiovascolari, 1963, 4, 1, 377.
De Langen G. D., The peripheral circulation. Haarlem, 1964.
De Langen C. D., Donath W. F. Vitamin D sclerosis of the arteries and the danger of feeding extra vitamin D to older people with a view on the development of different forms of atherosclerosis. Acta med. scand., 1956, 156, 4, 317-323.
De Leon A., Bellet S., Tsitouris G. Lecks L., Sandberg H. The fibrinolytic system and use of fibrinolysin in myocardial infarction. Amer. J. Cardiol., 1960, 5, 5, 676-688.
De Soldati L., Stritzler G, Balassanian S., Bourget M. Acide nicotinique dans l'athérosclérose. III[e] Congrès de cardiologie. Bruxelles, 1958, p. 571.
Deutsch E. Blutgerinnungsfaktoren. Wien, 1955.
Dogliotti A. H., Confossi A. Le problème des anastomoses intercoronariennes. Arch. Mal. cœur, 1955, 48, 1116-1122.
Dole J. V. P. A relation between non-esterified fatty acids in plasma and the metabolism of glucose. J. clin. Invest., 1956, 35, 150-154.
Donaldson V. H. Effect of plasmin in vitro on clotting factors in plasma. J. Lab. clin. Med., 1960, 56, 644-651.
Donzelot E., Kaufmann H., Dauzier G., Majerus N. L'électrophorèse dans l'infarctus du myocarde, signification biologique et valeur pratique. Arch. Mal. cœur, 1954, 47, 193-202.
Duff G., Payne T. P. B. Effect of alloxan diabetes on experimental cholesterol atherosclerosis in rabbit. J. exp. Med., 1950, 92, 299-317.
Duguid J. B. Mural thrombosis in arteries. Brit. med. Bull., 1955, 11, 36.
Duguid J., Robertson W. Mechanical factors in atherosclerosis. Lancet, 1957, 24, 1, 1205.
Dustan H., Page I. H., Poutasse E., Wilson L. An evaluation of treatment of hypertension associated with occlusive renal arterial disease. Circulation, 1963, 27, 5, 1018-1027.

Eastman G. L., Cook E. T., Shinn E. T. et al. A clinical study of anticoagulants in acute myocardial infarction with particular reference to early heparin therapy. Amer. J. med. Sci., 1957, 233, 647-653.
Edwards J. C., Burnsides C., Swarm R. L., Lansing A. I. Arteriosclerosis in the intramural and extramural portions of coronary arteries in the human heart. Circulation, 1956, 13,2, 235-241.
Engelberg H. Human endogenous lipemia. Clearing factor. Am. J. Physiol., 1955, 181, 309-314.
Engelberg H., Kuhn R., Steinman M. A controlled study of the effect of intermittent heparin therapy on the course of human coronary atherosclerosis. Circulation, 1956, 13, 4, 489-498.
Evans E. Carotid sinus : its clinical importance. J.A.M.A., 1952, 149, 46, 50.
Evans W. Anticoagulant therapy in coronary occlusion. Proc. roy. Soc. Med., 1954, 47, 318-323.
Evans W., Sutton G. C. Painless cardiac infarction. Brit. Heart J., 1956, 18, 259-272.

Fearnley G. R. Spontaneous fibrinolysis. Amer. J. Cardiol., 1960, 6, 371-377.
Feldman F., Feldman Jr. The association of coronary occlusion and infarction with diabetes mellitus. A necropsy study. J.A.M.A., 1954, 228, 53.
Ferrero C. Traitement de l'angine de poitrine par l'héparine. Cardiologia, 1953, 23, 102-105.
Fidanza A. et al. Relationship of fatty acids and pyridoxine to lipid metabolism. IV International Congress of Nutrition. Edinburgh-London, 1964, p. 50.
Fischer F. Serumlipoproteide. Z. Kreisl.-Forsch., 1959, 48, 48, 517.
Foley W., Wright I. Color atlas and management of vascular disease. New York, 1959.
Fraser R. S., Chapman C. B. Studies on the effect of exercise on cardiovascular function. II. The blood pressure and pulse rate. Circulation, 1954, 9, 193.
Fredrickson D., Steinberg D. Failure of alpha-phenylbutyrate and beta-phenylbutyrate in treatment of hypercholesterolemia. Circulation, 1957, 15, 391-396.
Friedman S. M., Friedman C. L., Nakshima M. Cationic shifts and blood pressure regulation. Circulation, 1957, 5, 3, 261-267.
Friedman M., Rosenman R. Changes in the serum cholesterol in men subjected to cyclic variation of occupational stress. Circulation, 1958, 17, 852.
Fulton W.F.M. Chronic generalized myocardial ischaemia with advanced coronary artery disease. Brit. Heart J., 1956, 18, 341-354.
Furman R., Howard R., Norcia L. Effects of isocaloric substitution of carbohydrate for dietary protein on serum lipids and lipoproteins and their response to gonadal steroid administration. Circulation, 1958, 18, 492-492.

Gajewski J. Effect of the ingestion of various fats on the fibrinolytic activity in normal subjects in patients with coronary heart disease. J. Atheroscl. Res., 1961, 1, 3, 222-228.
Gantt W.H. Cardiovascular component of the conditional reflex to pain food and other stimuli. Physiol. Rev., 1960, 40, 2, II, 266-291.
Garrone G., Bossoney C. Etude clinique d'un médicament gériatrique à action hypocholestérolémiante. Schweiz. med. Wschr., 1956, 86, 417-421.
Gaunt R., Gordon A.S., Renzi A.A. Biological studies with electrocortin (aldosterone). Endocrinology, 1954, 55, 2, 236-241.
Genest J., Biron P., Koiw E., Nosaczynski W. Adrenocortical hormones in human hypertension and their relation to angiotensin. Circulat. Res., 1961, 9, 3, 775-791.
Gerö S., Gergely J., Devenyi T. et al. Role of intimal mucoid substances in the pathogenesis of atherosclerosis. J. Atheroscl. Res., 1961, 1, 1, 67-75.
Gerö S., Gergely J., Farkas K et al. Role of intimal mucoid substances in the pathogenesis of atherosclerosis. Part II. Changes of tissue and blood mucopolysacharides in cholesterol-fed animals. J. Atheroscl. Res., 1962, 2, 4, 276.
Gertler M. M., Garn S. M., White P. D. Diet, serum cholesterol and coronary artery disease. Circulation, 1950, 2, 696-704.
Gertler M., White P. D. Coronary heart disease in young adults. Harvard University Press, Cambridge, 1954, p. 218.
Gibinsky K. Biochemical alterations in blood in obliterative atherosclerosis. Circulation, 1959, 19, 228.
Gilbert R. P., Goldberg M. A., Griffin J. Circulatory changes in acute myocardial infarction. Circulation, 1954, 9, 847-852.
Gilbert-Quaraltó J., Balaguer-Vintro J., Grau-Codina L. Le lipidogramme de l'athérosclérose et ses modifications par l'héparine. Thrombose und Embolie. Basel, 1954, S. 1080-1084.
Gillespie L., Oates J., Grout J. et al. Clinical and chemical studies with alphamethyl dopa in patients with hypertension. Circulation, 1962, 25, 281.

Glueck H. J., Rider H. W., Wasserman P. The prevention of thromboembolic complications in myocardial infarction by anticoagulant therapy. Circulation, 1956, 13, 884-895.
Gofman J. Lipoproteins and atherosclerosis. Circulation, 1950, 2, 466.
Gofman J. W., Jones H. B., Lyon T. et al. Blood lipids and human atherosclerosis. Circulation, 1952, 5, 119-134, 797.
Goldbloom A. A., Eiber H. B., Boyd L. J. Clinical studies in blood lipid metabolism. Amer. J. Digest. Dis., 1954, 21, 152-157.
Gootnick A., Knox F. H. Management of shock in acute myocardial infarction. Circulation, 1953, 7, 511-522.
Gordin R. Anticoagulants in cardiac infarction. Cardiologia, 1953, 23, 243-250.
Gordon I. Chylomicron : clue to atherosclerosis and coronary disease. J. Atheroscl. Res., 1963, 3, 1, 1-7.
Gould R. G. Sterol metabolism and its control. Symposium on atherosclerosis. National Academy of Sciences. Washington, 1954, p. 153-166.
Graddock W., Mahe G. A. Rupture of papillary muscle of heart following myocardial infarction. J.A.M.A., 1953, 151, 884-887.
Graham D., Lyon T., Gofman J. a. oth. Blood lipids and human atherosclerosis. Circulation. 1951, 4, 666-675.
Grande F. H. Heupel D. S., Amatuzio D., Hay L. J. Effect of dietary fat and ethanol on serum cholesterol concentration. Circulation. 1959, 20, 5, 985-985.
Grant W. C., Wassermann F., Rodensky P. L., Thromson R. V. The incidence of myocardial infarction in portal cirrhosis. Ann. intern. Med., 1959, 51, 774.
Grant W. C., Fahrenbach M. J. Effect of dietary sucrose and glucose on plasma cholesterol in chicks and rabbits. Proc. Soc. exp. Biol., 1959, 100, 250-252.
Green D. M., Johnson A. D., Bridges W. C. Stages of salt exchange in essential hypertension. Circulation, 1959, 9, 3, 416-424.
Greenberg S., Bruger M. The effect of choline on the serum cholesterol and phospholipids in patients with coronary artery disease. Circulation, 1952, 6, 472-473.
Greif S., Wenning F. Lipotrope Wirkung von Vitamin B_{12} und Folinsäure. Wien. med. Wschr., 1954, 104, 35-36.
Greig H. B. W., Runde J. A. Studies on the inhibition of fibrinolysis by lipids. Lancet, 1957, 2, 461-463.
Griffith A. L. Hypertension of renal origin in childhood. Arch. Dis. Child., 1950, 25, 81.
Grishman A., Sherlis L. Spatial vectorcardiography. Philadelphia-London, 1952.
Grollman A. Experimental studies on hypertension. Hypertension. A symposium. Ed. by Bell., 1951, 22-42.
Grollman A. Discussion. Circulation, 1958, 17, 714-719.
Grollman A., Shapiro A. P. The volume of the extracellular fluid in experimental and human hypertension. J. clin. Invest., 1953, 32, 312.
Gross F., Hartl W., Kloss G. Thrombolyse durch Infusionen hochgereinigter Streptokinase. Erfahrungen und Untersuchungen an den ersten 50 Kranken. Dtsch. med. Wschr., 1960, 49, 2119-2141.
Gross F., Bock D. K. Some contributions to the pharmacology of synthetic angiotensin. Circulation, 1962, 25, 1, II, 193.

Habs H. Akuter Myokardinfarkt-Schmerz und emotionelle Reaktionen. Therapie Wschr., 1963, 13, 8, 332-346.
Hamilton M., Pickering G. W. a. oth. An etiology of essential hypertension : (1) the arterial pressure in the general population, (2) score for arterial blood pressures adjusted for differences in age and sex. Clin. Sci., 1954, 13, 11.
Hammond E. C., Horn D. Smoking and death rates ; report on 44 months of

follow-up of 187, 783 men. I. Total mortality. J.A.M.A., 1958, 166, 10, 1159-1172.
Hammond E. C., Horn D. Smoking and death rates; report on 44 months of follow-up of 187, 783 men. II. Death rates by cause. J.A.M.A., 1958, 166, 11, 1294-1308.
Hamperl H. Über Veränderungen von Krankheiten im Laufe der Zeiten. Klin. Wschr., 1955, 247.
Hadler P. Pressor factor in normal human urine. Am. J. Physiol., 1956, 184, 400.
Hauss W. H. Angina pectoris. G. Thieme Verlag. Stuttgart, 1954.
Hauss W. H., Böhle E. Über die Fettfraktionen im Blut bei Kreislaufkranken, insbesondere bei Herzinfarktpatienten. Dtsch. Arch. klin. Med., 1955, 202, 579-598.
Hauss W. H., Smitt G. Über vom Karotissinus des Menschen abgeleitete Elektroneurogramme mit Gedanken zur Pathogenese der arteriellen Blutdruckerkrankungen. Z. Kreisl.-Forsch., 1961, 50, 5-6, 218-219.
Hauss W., Gunde-Hülsing G., Holländer J. Changes in metabolism of connective tissue associated with ageing and arterio- or atherosclerosis. J. Atheroscl. Res., 1962, 2, 1/2, 50-61.
Hegglin R., Keiser G. Über Rauchen und Koronarerkrankungen. Schweiz. med. Wschr., 1955, 85, 53.
Hellerstein H. K., Brofman B. L., Caskey W. H. Shock accompanying myocardial infarction treatment with pressor amines. Amer. Heart J., 1952, 44, 407-427.
Helmer O. M. Presence of renin in plasma of patients with arterial hypertension. Circulation, 1962, 25, 1, II, 169.
Hetenyi G. Über Arteriosclerose. Acta med. Acad. Sci. Hung. 1953, 4, 425-438.
Heymans C. Arterial wall and blood pressure regulation. J. Matattie Cardiovascolari, 1963, IV, 1, 249.
Higginson J. Atherosclerosis, diet and serum cholesterol in the South African Bantu. World trends in cardiology. Cardiovascular epidemiology. New York, 1956, 34-41.
Hinkle L. E., Wolff H. G. The role of emotional and environmental factors in essential hypertension. The pathogenesis of essential hypertension. Proceedings of the Prague Symposium, 1960, 129.
Hobson W., Jordan A., Roseman C. Serum-cholesterol levels in elderly people living at home. Lancet, 1953, 2, 961-964.
Hollander W. J., Williams T. F., Fordham C. C., Welt L. G. A study of the quantitative relationship between antidiuretic hormone (vasopressin) and the renal tubular reabsorption of water. J. clin. Invest., 1957, 36, 1059-1071.
Hollander W., Judson W. E. Electrolyte and water excretion in arterial hypertension. I. Studies in non-medically treated subjects with essential hypertension. J. clin. Invest., 1957, 36, 10, 1460-1469.
Holtz P. Sympathin-chemische Übertragung sympathischer Nervenerregungen. Klin. Wschr., 1950, 28, 145-151.
Hood B. Diagnostic problems in hypertension. The changing picture of the disease after a decade of active treatment. Proceedings of the Symposium on pathogenesis of essential hypertension. Prague, 1961, p. 21-23.
Hood B., Biörck G., Angervall G., Ruddbäck H. Muscular exercise in essential hypertension. The effect of hexamethonium chloride (C_6). Acta med. scand., 1953, 147, 213.
Horwitz B. S., Wang S. C. Reserpine effect in medullary vasomotor mechanism of the cat. Fed. Proc., 1956, 15, 439.
Houck C. Effect of hydration and dehydration on hypertension in the chronic nephrectomised dog. Am. J. Physiol., 1954, 176, 183.
Hougie C., Ayers F. Lipaemia and fibrinolytic potentiality. Lancet, 1960, 1, 186.
Howard A., Gresham G. The dietary induction of thrombosis and myocardial infarction, J. Atheroscl. Res., 1964, 41, 40-57.

Hueper W. C. Pathogenesis of atherosclerosis. Am. J. clin. Path., 1956, 26, 559.
Hume R. An inhibitory effect of platelets of fibrinolysis. Scott. Med. J., 1958, 3, 12, 479.
Hume R. Fibrinolysis in myocardial infarction. Brit. Heart J., 1958, 20, 1, 15-21.

Itahara K., Fukuchi S., Fujibayashi T., Yamaguchi M. Frequency of essential hypertension and the influence of environmental condition there on. Tohoku J. exp. Med., 1955, 61, 231.
Ivanicic R. Certaines observations sur l'influence du milieu extérieur sur le développement de la sclérose coronaire. J. Malattie Cardiovascolari, 1963, 4, 1. 213-215.

Jankelson O. M., Vitale J. J., Hegstedt D. M. Serum magnesium cholesterol and lipoproteins in patients with atherosclerosis and alcoholism. Amer. J. clin. Nutr., 1953, 7, 23.
Johnson A. J., McCarty R. M. Streptokinase as a thrombolytic agent. Amer. J. Cardiol., 1960, 6, 2, 487-494.
Jolliffe N. Cholesterol and coronary heart disease. Circulation. 1959, 20, 109.
Jones H. B., Gofman J. W., Lindgren F. T. Lipoproteins in atherosclerosis. Amer. J. Med., 1951, 11, 358-380.
Jordan R. A., Miller R. D., Edwards J. E., Parker R. L. Thrombo-embolism in acute and in healed myocardial infarction. Intracardiac mural thrombosis. Circulation. 1952, 6, 1-6.
Joslin E. P., Root H. F., White P. D., Marble A. The treatment of diabetes mellitus. 10th ed. Lea Febiger. Philadelphia, 1959.
Judson W., Helmer O. Determination of constrictor substance in plasma in differential diagnosis of renal vascular occlusive disease. J. Lab. clin. Med., 1960, 56, 828.
Jung E. G., Duckert F. Wirkung von Plasmin (Fibrinolysin) auf die Gerinnungsfactoren. Schweiz. med. Wschr., 1960, 90, 44, 1239-1241.

Katz L. N., Stamler J. Experimental atherosclerosis. Springfield, 1953.
Katz L. N., Stamler J., Pick R. Nutrition and atherosclerosis. Philadelphia, 1958.
Katz L. N., Pick R. Experimental atherosclerosis observed in the chicken. J. Atheroscl. Res., 1961, 1, 2, 93.
Katz L. N., Nagle R., Kaplan D. et al. The effect of estrogen on the concentration of bile cholesterol in the chicken. J. Atheroscl. Res., 1953, 3, 80-85.
Keith N. M., Wagener H. P. Recession of neuroretinopathy during the course of malignant hypertension. Arch. intern. Med., 1951, 86, 1, 25-47.
Kellner A., Correl J. W., Ladd A. T. Influence of intravenously administered surface active agents on the development of experimental atherosclerosis in rabbits. J. exp. Med., 1951, 93, 385-398.
Ketcham M. Prognosis of hypertension. Proceedings of the III International Congress of Internal Medicine. Stockholm, 1956.
Keys A. Human atherosclerosis and diet. Circulation, 1952, 5, 115-118.
Keys A. Cholesterol and anti-cholesterol agents in regard to arteriosclerosis and its complications. J. Malattie Cardiovascolari, 1963, 4, 1, 93.
Keys, Anderson J. T. The relationship of the diet to the development of atherosclerosis in man. Symposium on Atherosclerosis. Washington, 1954, p. 181-195.
Keys A., Anderson J. T. et al. Physical activity and the diet in populations differing in serum cholesterol. J. clin. Invest., 1956, 35, 1173-1181.
Keys A., Anderson J. T., Nickelsen O. et al. Diet and serum cholesterol in man Nutrition, 1956, 59, 39-56.
Keys J. W., Drake E. H., Smith G. L. Survival rates after acute myocardial

infarction with long-term anticoagulant therapy. Circulation, 1956, 14, 254-259.
Keys A., Buzina R., Grande F., Anderson J. T. Effects of meals of different parts on blood coagulation. Circulation, 1957, 15, 2, 274-279.
Keys A., Anderson J. T., Grande E. Serum-cholesterol response to dietary fat. Lancet, 1957, 1, 787, 2, 959.
Keys A., Fidanza F. Serum cholesterol and relative body weight of coronary patients. Circulation, 1960, 22, 6, 1091-1107.
Keys A., Taylor H., Blackburn H. a. oth. Coronary heart disease among Minnesota professional men followed fifteen years. Circulation, 1963, 28, 3. 381-395.
Keys A., Blackburn H. Background of the patient with coronary heart disease. Background of the patient with coronary heart disease. Ed. Ch. Friedberg. Grune-Stratton, 1963.
Kimura N. Analysis of 10,000 postmortem examinations in Japan. Cardiovascular epidemiology. Ed. by A. Keys and P. White. New York, 1956, 22-34.
Kimura N. Diagnostic criteria for left ventricular muscular hyperthrophy on electrocardiogram. J. Malattie Cardiovascolari, 1961, 2, 3, 313-328.
Kimura N. The relationship between the enzyme activity and electromicroscopic finding in aortic wall. J. Malattie Cardiovascolari, 1963, 4, 1, 19.
King C. C., Burch B. et al. New functional role of ascorbic acid. Fed. Proc., 1953, 12, 470-471.
Kingsbury K. J., Morgan D. M. Effect of dietary triglycerides on recalcification time of plasma. Lancet, 1957, 11, 212.
Kinsell L. W., Friskey R. W., Michaels G. D. et al. Effect of a synthetic triglyceride on lipid metabolism. Amer. J. Clin. Nutr., 1956, 4, 285-287.
Kolff W. J., Page I. H. Renoprival hypertension and antirenin. Am. J. Physiol., 1955, 181, 575.
Kommerell B. The significance of blood coagulation in atherosclerosis. J. Atheroscl. Res., 1962, 2, 4, 233-241.
Kommerell B., Berger H. D. Über die Wirkung der Nahrungesfette auf d ie Blutgerinnung und ihre mögliche Bedeutung für die Arteriosklerose. Kli n. Wschr., 1958, 36, 17, 795.
Kommerell M., Berger H. D. Stenocardie bei alimentäre Lipämie. Klin. Wschr., 1959, 37, 1029.
Kountz W. B. Vascular degeneration in hypothyroidism. Arch. Path., 195 0, 50, 765.
Kritchevsky A., Mogniban J., Langan J., Tepper S., Sacks M. Effects of *d*- and *l*-thyroxine on development and regression of experimental atherosclerosis. J. Atheroscl. Res., 1961, 1, 3, 211-222.
Kritchevsky D., Tepper S. A., Langan J. Cholesterol vehicle in experimental atherosclerosis. Part IV. Influence of heated fat and fatty acids. J. Atheroscl. Res., 1962, 2, 1/2, 115-122.
Kritchevsky D., Tepper S. A. Cholesterol vehicle in experimental atherosclerosis. Part V. Influence of fats and fatty acids on pre-established atheromata. J. Atheroscl. Res., 1962, 2, 6, 471-477.
Kuo P. T., Joyner C. R. Angina pectoris induced by fat ingestion in patients with coronary artery disease. J.A.M.A., 1955, 158, 1008.
Kuo P. T., Joyner C. R. Effect of heparin on lipemia induced angina pectoris. J.A.M.A., 1957, 163, 727-731.
Kutschera W., Rettenbacher F. Bluteiweissveränderungen bei Myokardinfarkt. Wien. Klin. Wschr., 1955. 67, 626-699.
Kyn-Talk, Wilbur. Myocardial infarction. Arch. Int. Med., 1956, 97, 4, 421-430.

Lachmund H. Hockdruck bei Poliomyelitis. Dtsch. med. Wschr., 1950, 75, 450.
La Due J. S., Wroblewski F. The significance of the serum glutamic-oxylacetic transaminase activity following acute myocardial infarction. Circulation, 1955, 11, 871-877.

Lansing A. The arterial wall. Baltimore, 1953.
Lansing A., Roberts E., Ramasarma G. et al. Changes with age in amino-acid compositor of arterial elastin. Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 1951, 76, 714-717.
Lapiccirella V. L'insuffisance mésentérique ; considérations pratiques sur la symptomatologie précoce de la maladie coronaire. Presse méd., 1952, 60, 52, 1109-1111.
Lapiccirella V. Una indegina epidemiologica sur pastore nomade della Somalia. Ed. Med. ital., Firenze, 1962, 1-172.
Lapiccirella V., Lapiccirella R., Albani F., Liotta S. An epidemiological study of the normal shepherds of Somalia submitted to an exclusive diet of milk. Abstracts. The IV World Congress of Cardiology. Mexico City, 1962, 206.
Laragh J. Interrelationships between angiotensin, norepinephrine, epinephrine, aldosterone secretion, and electrolyte metabolism in man. Circulation, 1962, 25, 1, II, 203.
Laragh J. H., Kelly W. G. Hypotensive agents and pressor substances. The effect of epinephrine, norepinephrine, angiotensin II and others on the secretory rate of aldosterone in man. J.A.M.A., 1960, 174, 234-240.
Laragh J. H., Ulick S., Januszewicz V. a. oth. Aldosterone secretion and primary and malignant hypertension. J. clin. Invest., 1960, 39, 1091-1106.
Laramore D. C., Grollman A. Water and electrolyte content of tissues in normal and hypertensive rats. Amer. J. Physiol., 1950, CLXI, 278-282.
Laubry C. et al. Syndrome angineux et insuffisance thyroïdienne. Bull. Soc. Hôp. Paris, 1952, 48.
Lee K. T., Thomas W. A. Myocardial infarction : changing sex ratio and other factors. Arch. Intern. Med., 1956, 97, 4, 421-430.
Lemaire A., Cottet J., Loeper J., Ledermann S. Stabilité du cholestérol sérique et athérosclérose. Presse méd., 1958, 66, 1431-1434.
Lenègre J. Blocs de branche. Paris, 1958.
Lenègre J., Himbert J. Les lésions anatomiques de l'angine de poitrine commune. Arch. Mal. cœur, 1958, 5, 483-494.
Lenègre J., Beaumont J., Crosgogeat J. La paroi artérielle dans l'athérosclérose. J. Malattie Cardiovascolari, 1963, 4, 1, 105.
Leupold F., Wieland H. Zur Frage der Diagnose und Prophylaxe der Arteriosklerose. Internat J. Prophylakt. Med. Soz. Hyg., 1958, 2, 54.
Levine S. A., Lown B. « Armchair » treatment of acute coronary thrombosis. J.A.M.A., 1952, 148, 16, 1365.
Lewis B. J., Lubin R. J., January L. E. Rauwolfia serpentina in the treatment of angina pectoris. Circulation, 1956, 14, 2, 227-232.
Lewis L. A., Olmsted F., Page I. H., Lawry E. Y. a. oth. Serum lipid levels in normal persons ; findings of a cooperative study of lipoproteins and atherosclerosis. Circulation, 1957, 16, 227-245.
Lian C. High blood pressure caused by atherosclerosis. III Congress mondial of Cardiologie. Brussels, 1958.
Lindner J. Histochemische und biochemische Untersuchungen der traumatisch gestören Beziehung zwischen Grundsubstanz und Kollagefasern. Verch. Dtsch. Ges. Path., 1959, 43, 61.
Lindgren F. T., Nichols A. V., Freeman N. K. Physical and chemical composition studies on the lipoproteins of fasting and heparinized human aorta. J. Physiol. Chem., 1955, 59, 9, 930-938.
Lindsay S., Chaikoff I. L., Gilmore J. W. Arteriosclerosis in the dog. Arch. Path., 1952, 53, 4, 281-300.
Lindsay S., Nichols A. V., Chaikoff I. L. Aortic lesions induced in bird by diethylstilbestrol injections and cholesterol feeding. Arch. Path., 1955, 59, 173-184.
Ling C., Chow B. Influence of vitamin B_{12} on lipid metabolism J. Biol. Chem., 1954, 206, 797-805.
Linzbach A., Hort W. Mikroskopische Untersuchungen am Gefässendothel

mit Phasenkontrast- und Auflichtverfahren. Arch. path. Anat., 1957, Bd. 339, S. 669-693.
Lober P. H. Pathogenesis of coronary sclerosis. Arch. Path., 1953, 55, 357-383.
Löblich H. J. Lage und Funktion des blutdruckregulierenden Zentrums in der Medulla Oblongata (nach befunden bei Poliomyelitis). Arch. path. Anat., 1950, 318, 211.
Lojda Z., Zemplenyi T. Histochemistry of some enzymes of the vascular wall in experimental rabbit atheromatosis. J. Atheroscl. Res., 1961, 1, 2, 101.
Lörine J., Gorácz G. Experimental malignant hypertension. Acta morph. Acad. Sci. Hung., 1955, 5, 1-2, 11-29.
Losner S., Volk B. W., Wilwsky N. D. Fibrinogen concentration in acute myocardial infarction. Arch. Intern. Med., 1954, 93, 2, 231-245.
Losse H., Zumkley H., Wehnieyers H. Untersuchungen über den Elektrolyt und Wassergehalt von Erythrozyten bei arterieller Hypertonie. Z. Kreisl.-Forsch., 1962, 51, 1-2, 43-51.
Lowe R. D. Chronic effect on blood pressure of bilateral carotic and vertebral ligation in the rabbit. Circulat. Res., 1962, 1, 72-82.
Lowenstein F. W. Some epidemiological aspects of blood pressure and its relationship to diet and constitution of the Chinese. A review of the pertinent literature of the past 40 years. Amer. Heart J., 1954, 47, 874.
Lundback K. Das spätdiabetische Syndrom -- Angiopathia diabetica. Erg. Inn. Med. 1957, 8, 1, 1.

Maddock W. G., Coller F. A. Peripheral vasoconstriction by tobacco and its relation to thromboangiitis obliterans. Ann. Surg., 1953, 98, 70.
Maddocks I. Dietary factors in the genesis of hypertension. VI International Congress of Nutrition. Edinburg, 1963 (p. 15).
Malfroy P. Aspects du facteur héréditaire dans les coronaropathies. Arch. Mal. cœur, 1961, 2. Revue de l'athérosclérose, p. 27-40.
Malinow M. R., Mogilevsky J. A., Bumashny E. Influence of the gonads on aortic oxygen uptake in rats. J. Atheroscl. Res., 1961, 1, 2, 121.
Malmros H., Wigand G. Atherosclerosis and deficiency of essential fatty acids. Lancet, 1959, p. 749-751.
Malmros H., Biörck G., Swahn B. Hypertension, atherosclerosis and the diet. Proceedings of III International Congress of Internal Medicine. Stockholm. 1954, p. 71-78.
Mann G. V. Lack of effect of high fat intake on serum lipid levels. Amer. J. clin. Nutr., 1955, 3, 230-233.
Margulis A. R., Nice C. M., Murphy T. O. Arteriographic manifestations of peripheral occlusive vascular disease. Amer. J. Roentgenol., 1957, 78, 2, 273-282.
Martin W. J. The distribution in England and Wales of mortality from coronary disease. Brit. med. J., 1956, 4982, 1523-1525.
Master A. M., Joffe H. L. Factors in the Ouset of coronary occlusion and coronary insufficiency. J.A.M.A., 1952, 148, 10, 794-799.
Master A. M., Garfield C. I., Walters M. B. Normal blood pressure and hypertension. Philadelphia, 1952, p. 144.
McConnell, Sokoloff B. The effect of ascorbic acid on the blood cholesterol and clearing factor levels. Nutrition. Proceedings of the 6th International Congress. Edinburgh, London, 1964, p. 548.
McCubbin J., Green J., Page I. Baroreceptar function in chronic renal hypertension. Circulat. Res., 1956, 4, 205.
McCubbin J., Page I., Bumpus F. Effects of synthetic angiotension on carotid sinus. Circulat. Res., 1956, 5, 458.
McCubbin J., Page I. H. Renal pressor system and neurogenic control of arterial pressure. Circulat. Res., 1963, 12, II, 5, 553.
McDonald G. A., Fullerton H. W. Effect of physical activity on increased coagulability of blood after ingestion of high-fat meal. Lancet, 1958, 2, 707, 47, 600-603.

McDonald L., Edgill M. Changes in coagulability of the blood during various phases of ischaemic heart disease. Lancet, 1959, 7083, 1115-1118.
McGill H. C., Strong J. P., Holman R. L., McMahan C. Epidemiology of atherosclerotic lesions. Circulation, 1959, 20, 5.
McLean P. Chemical and electrical stimulation of hyppocampus in unrestrained animals. Arch. Neurol. Psychiat., 1957, 78, 2, 113-122.
McMichael J. The lesions of malignant hypertension. J. Malattie Cardiovascolari, 1963, IV, 1. 287.
McMillan G. C., Horlick L., Duff G. L. Cholesterol content of aorta in relation to severity of atherosclerosis, studies during progression and retrogression of experimental lesions. Arch. Path., 1955, 59, 285-290.
McQuay N. W., Edwards J. E., Burchell H. B. Types of death in acute myocardial infarction. Arch. intern. Med., 1955, 96, 1, 1-10.
McQueen E. G., Doyle A. E., Smirk F. H. The circulatory effects of reserpine. Circulation, 1955, 11, 161-169.
Meaney T., Dustan H. Selective renal arteriography in the diagnosis of renal hypertension. Circulation, 1963, 28, 1035-1041.
Meng H. C., Davis W. S. Effect of heparin on development of atherosclerosis and fatty liver. Arch. Path., 1955, 60, 3, 276-280.
Messinger W. J., Porosowska Y., Steele J. M. Effect of feeding egg yolk and cholesterol on serum cholesterol levels. Arch. intern. Med., 1950, 86, 2, 189-195.
Meyer W. W. Zur Pathogenese der Atherosklerose. Klin. Wschr., 1952, 11-12, 244-253.
Michaelides G., Papadopulos A. Le pronostic dans la nécrose ischémique du myocarde. Arch. Mal. cœur, 1955, 48, 190-199.
Miller A., Baker L. Noradrenalin and myocardial infarction. Arch. intern. Med., 1952, 247-383.
Mitchell J. R. Effect of cholesterol, cholesterol esters and neutral fats on fibrinolysis. Lancet, 1959, 2, 435.
Mohler S. R., Celander D. R., Guest M. M. Distribution of urokinase among the common mammals. Am. J. Physiol., 1958, 192, 7, 186.
Moreton J. Chylomicronima, fat tolerance and atherosclerosis. J. Lab. clin. Med., 1950, 35, 373.
Morgan-Jones A. The function of the coronary collateral circulation. Malattie Cardiovasculari, 1963, V, IV, I, 81.
Morris J. Coronary disease in England. Cardiologia practice, 1962, 13, 1, 85-95.
Morris J., Heady J. Mortality in relation to the physical activity of work. Brit. J. Industr. Med., 1953, 10, 245.
Morris J. R., Crawford M. Coronary heart disease and physical activity of work. Brit. med. J., 1958, 1485-1496.
Morrison L. M. Atherosclerosis : recent advances in the dietary and medicinal treatment. J.A.M.A., 1951, CXLV, 1232-1236.
Morrison L. M., Gonzalez W. F. Results of treatment of coronary arteriosclerosis with choline. Amer. Heart J., 1950, 39, 729-736.
Morrison L. M., Johnson K. D. Cholesterol content of coronary arteries and blood in acute coronary artery thrombosis. Am. Heart J., 1950, 39, 1, 31-34.
Mosbach E. H., Kendall F. E. Metabolism of bile acids in the dog. Circulation, 1957, 16, 3, 490-496.
Mosbach E. H., Abell L. L., Kendall F. E. Effect of 17-alpha-methyltestosterone on cholesterol metabolism in the dog. Drug, affecting lipid metabolism (Proc. of the symposium). Elsevier publ. company, 1961, 119-126.
Mosbach E. H., Blum J. Effect 17-methylsteroids on serum and tissue cholesterol concentration in the rabbits. Circulation, 1962, 26, 4, II, 663-663.
Moskowitz M. S., Wissler R. W. Some biological actions of estrogens in male rats. J. Atheroscl. Res., 1961, 1, 5 6, 423-433.

Muirhead E. E., Jones F., Graham P. Hypertension following bilateral nephrectomy of the dog. The influence of dietary protein. Circulat. Res., 1953, 1, 439.
Müller J., Schlittler E., Rein H. Reserpin, der sedative Wirkstoff aus Rauwolfia Serpentina. Benth. Experientia (Basel), 1952, 8, 338-339.
Mundo A., Rifkind B. et al. The effect of cholesterol feeding on the oxygen consumption of aortic tissue. J. Atherosel. Res., 1961, 1, 4, 296-306.
Mustard J., Murphy E., Rowsell H., Downie H. Platelats and atherosclerosis. J. Atheroscl. Res., 1964, 4, 1, 1-29.
Myasnikov A. Influence of some factors on development of experimental cholesterol atherosclerosis (trad. du russe). Circulation, 1958, 17, 99-112.
Myasnikov A. L. Diagnostic and pathogenic boderlines between hypertensive disease and atherosclerosis (trad. du russe). Amer. J. Cardiol., 1960, 5, 692-703.
Myasnikov A. The significance of disturbances of higher nervous activity in the pathogenesis of hypertensive disease. The pathogenesis of essential hypertension (trad. du russe). Proceedings of the Prague Symposium, 1960, 153.
Myasnikov A. The significance of the nervous factor in the etiology of hypertensive disease (essential hypertension) (trad. du russe). J. Malattie Cardiovascolari, 1961, 11, 3, 299-312.
Myasnikov A. Experimental production of myocardial necrosis (trad. du russe). J. Atheroscl. Res., 1961, 1, 5/6, 350-357.
Myasnikov A. Atherosclerosis (trad. du russe). U. S. Department of Health. National Heart Institut, Bethesda, 1962.
Myasnikov A. On epidemiology of atherosclerosis of heart coronary vessels in the Soviet Union (trad. du russe). Cardiologia Pratica, 1962, XIII, 1, 72-84.
Myasnikov A. Hypertoniekrankheit (trad. du russe). Berlin, 1961.
Myasnikov A., Kipshidze N., Chazov E. The experimental induction of myocardial infarction (trad. du russe). Amer. Heart. J., 1961, 61, 1, 76-80.
Myasnikov A., Gerasimova E. La maladie hypertensive et l'aldostérone (trad. du russe). J. Malattie Cardiovascolari, 1960, 1, 3, 301, 309.
Myasnikov A., Chazov E., Koshevnikova T., Nikolaeva L. Some new data on the occurrence of coronary thrombosis (trad. du russe). J. Atheroscl. Res., 1961, I, 5/6, 401-413.
Myasnikov A., Vikhert A., Kasatkina L. The significance of the state of vascular wall in the development of cholesterol atherosclerosis (trad. du russe). J. Malattie Cardiovascolari, 1963, 4, 1, 133.
Myasnikov A., Myasnikov L., Zaitzev V. The influence of thyroid hormones on cholesterol metabolism in experimental atherosclerosis in rabbits (trad. du russe). J. Atheroscl. Res., 1963, 3, 4, 295.

Nanta W. Limbic system and hypothalamus anatomical aspects. Physiol-rev., 1960, 40, 2, 296-298.
Newman B., Robinson S. Xanthonatum of the tendum and bones associated with disease of coronary arteries. Arch. Dermat. 1952, 25, 197.
Newman H., Zilversmit D. Origin of various lipids in atheromatous lesion of rabbits (Ref.). Circulation, 1959, 20, 5.
Nichol E. S., Borg J. F. Long-term dicumarol therapy to prevent recurrent coronary artery thrombosis. Circulation, 1950, 1, 1097-1104.
Noble N. L., Boucek R. J., Kung-Yung Tang Kao. Biochemical observations of human atheromatosis. Analysis of aortic intima. Circulation, 1957, 15, 3, 366-372.
Norris A. H., Schock N. W., Yiengst M. J. Age changes in heart rate and blood pressure responses to tilting and standardized exercise. Circulation, 1953, 8, 521.
Northman M., Proger S. Cephalins in the blood. J.A.M.A., 1962, 179, 40-43.

Oblath R. W., Levinson D. C., Griffith G. C. Factors influencing rupture of heart after myocardial infarction. J.A.M.A., 1952, 149, 1276-1281.
O'Brien J. R. The effect of some fatty acids and phospholipids on blood coagulation. Brit. J. exp. Path., 1957, 38, 5, 529-538.
O'Brien J. R. Fat ingestion, blood coagulation and atherosclerosis. Amer. J. med. Sci., 1957, 234, 373.
O'Brien J. R. The effect of heparin on the early stages of blood coagulation. J. clin. Path., 1960, 13, 2, 93-98.
Oester Y. T., Davis O. F., Friedman B. Progesterone and alpha-tocopherol in experimental epinephrine-thyroxine arteriosclerosis and in cholesterol-induced atherosclerosis. Circulation, 1955, 12, 3, 505.
Oka M. Effect of myocardial infarction and stenocardia on the level of 17-hydrocorticosteroids in plasma. Acta med. scand., 1956, 106, 3, 227-230.
Oliver M. F. Hormones and atherosclerosis. Cardiologia Pratica, 1962, 13, 1, 32-41.
Oliver M. Further observations on the effects of Atromid and of ethyl chlorphenoxyisobutyrate on serum lipids levels. J. Atheroscl. Res., 1963, 3, 5/6, 427.
Oliver M. F., Boyd G. S. Effect of estrogens on the plasma lipids in coronary artery disease. Amer. Heart J., 1954, 47, 3, 348-359.
Oliver M. F., Boyd G. S. Coronary atherosclerosis — an endocrine problem? Atherosclerosis. Symposium. University Minnesota. Ed. by A. Keys, 1955, 64-70.
Oliver M. F., Boyd G. S. Serum lipoprotein patterns in coronary sclerosis and associated conditions. Brit. Heart J., 1955, 17, 2, 299-302.
Oliver M. F., Boyd G. S. The influence of the sexhormones on the circulating lipids and lipoproteins in coronary sclerosis. Circulation, 1956, 13, 1, 82-91.
Oliver M. F., Boyd G. S. Thyroid and estrogen treatment of hypercholesterolemia in man. Hormones a. Atherosclerosis. New York, 1959, p. 403.
Oliver M., Boyd G. Influence of reduction of serum lipids on prognosis of coronary heart disease. Lancet, 1961, 2, 499.
Oppenheim E., Brunger M. Experimental cholesterol atherosclerosis; studies with vitamin A. Arch. Path., 1952, 53, 520-522.
Orbison J. L., Peters E., Christian C. L. Studies on experimental hypertension after cardiovascular disease. II. The effects of fluid and electrolyte on bilaterally nephrectomized dogs. Arch. Path., 1956, 61, 456.

Page I. H. Introduction. Symposium on atherosclerosis. Washington, 1954, p. 3-5.
Page I. H. Hypertension, 1956.
Page I. H., McCubbin J. W. Variable arterial pressure response to serotonin in laboratory animals and man. Circulat. Res., 1953, 1, 354-362.
Page I. H., Lewis A. Atherosclerosis. Circulation, 1954, 10, 1-27.
Page I. H., Lewis L. A., Gilbert J. Plasma lipids and proteins and their relationship to coronary disease among Navajo Indians. Circulation, 1956, 13, 5, 675-679.
Page I. H., McCubbin J., Schwartz H., Bumpus F. Pharmacologic aspects of synthetic angiotensin. Circulat. Res., 1957, 5, 552.
Page I. H., McCubbin J. W. Buffer reflexes, tolerance to ganglioplegics and their relationship to enhanced pressor responsiveness. Amer. J. Physiol., 1959, 197, 1, 212-222.
Page I. H., Dustan A. P. A new potent antihypertensive drug. J.A.M.A., 1959, 170, 1265-1271.
Pareira M. D., Handler F. P., Blumenthal H. T. Aging processes in arterial and venous systems of lower extremities. Circulation, 1953, 8, 36-43.
Parsons W., Flink J. Reduction on elevated blood cholesterol levels by large doses of nicotinic acid. J.A.M.A., 1957, 165, 234-238.
Paterson J. C. Factors in the production of coronary artery disease. Circulation, 1952, 6, 732.

Paterson J. Reaction of the arterial wall to intramural haemorrhage. Symposium on atherosclerosis. Washington, 1954, p. 65.
Paterson J. C., Cornisch B. R., Armstrong E. C. The serum lipids in human atherosclerosis. Circulation, 1956, 13, 2, 224-234.
Payet M., Sankalé M. Les aspects anatomo-cliniques de l'athérosclérose chez le Noir africain. Arch. Mal. Cœur, 1961, 3, 67. Revue de l'athérosclérose.
Perera G. The adrenal cortex and hypertension vascular disease. Hypertension. A symposium. Ed. by Bell, 1951, 257-262.
Perera H. A. Development of hypertensive manifestations after the disappearance of hypertension. Circulation, 1954, 10, 1, 28.
Peterson L. H. The mechanical properties of the blood vessels and hypertension. The pathogenesis of essential hypertension. Proceedings of the Prague Symposium, 1960, 295.
Pickering G. W. High blood pressure. London, 1955.
Pickering G. The nature of essential hypertension. Circulation, 1961, p. 151.
Pickering G., Grauston W., Pears M. A. The treatment of hypertension. Springfield USA, 1961, 195.
Pickering G., Crauston W., Andrew M. The treatment of hypeitension. Ch. Thomas, Springfield, 1961.
Pihl A., Bloch K., Anker H. S. Rates of synthesis of fatty acids and cholesterol in adult rat studies with aid of labeled acetic acid. J. biol. Chem., 1950, 183, 441-450.
Pollak O. J. Successful prevention of experimental hypercholesteremia in rabbits. Circulation, 1953, 7, 696-701.
Pollak O. Laboratory tests in the study of atherosclerosis. Delware State med. J., 1959, 24, 323.
Poole J. C. Fats and blood coagulation. Brit. med. Bull., 1958, 14, 253.
Poole J. C., French J. E. Thrombosis. J. Atheroscl. Res., 1961, 1, 4, 251-282.
Prinzmetal M., Goldman A., Massumi R. et al. Intramural electrocardiography. Arch. inter. Med., 1956, 97, 1, 115-134.
Puddu V. Mortality from rheumatic heart disease and cardiovascular disease in Italy as compared to the USA. Cardiovascular epidemiology (World trends in cardiology I.). Ed. by A. Keys a. P. D. White. New York, 1956, 77-80.
Puddu V. Quelques remarques épidémiologiques sur l'athérosclérose. J. Malattie Cardiovascolari, 1963. 4, 1, 203.
Putasse E. F., Dustan H. P. Atherosclerosis and renal hypertension J.A.M.A., 1957, 12, 1521.

Raab W. Hormonal and neurogenic cardiovascular disorders. Baltimore, 1953.
Raab W. Neuro-hormonale hypertension. Proceeding of the third Internationals Congress of Internal Medicine. Stockholm, 1956.
Raab W. The sympathogenic biochemical trigger mechanism of angina pectoris. Amer. J. Cardiol., 1962, 9, 4, 576-590.
Raab W. The nonvascular metabolic myocardial vulnerability factor in « coronary heart disease ». Am. Heart J., 1963, 66, 5, 685-706.
Raab W. Neurogenic multifocal destruction of myocardial tissue. Rev. Can. Biol., 1963, 22, 2, 217-239.
Raab W. The neurogenic metabolic factor in ischaemic heart disease. Diseases of the Chest, 1964, 46, 2, 150-157.
Raab W., Lith P., Lepeschkin E. et al. Cathecholamine —induced myocardial hypoxia in the presence of impaired coronary dilatability independent of external cardiac work. Amer. J. Cardiol., 1962, 9, 2, 455-470.
Rakita L., Borduas J. L., Rorthman S. et al. Studies on mechanism of ventricular activity. Amer. Heart. J., 1954, 48, 351-372.
Raynaud R. J., d'Eshougues R., Pasquet R., Di Giovanni S. Etude des lipoprotéines par l'électrophorèse sur papier dans l'athérosclérose. Premiers résultats. Bull. Soc. méd. hôp. Paris, 1953, 69, 394-402.

Raynaud R., d'Eshougues J. R., Pasquet P. Action des anticoagulants et de l'hormone lipocaïque sur l'équilibre humoral des athéroscléreux. Arch. Mal. Cœur., 1954, 47, 5, 426-432.
Reinis Z., Hrabane J. Vliv heparinu na metabolismus lipoproteinu v prubehu experimentalni atheromatosy. Cas. lek. čes., 1955, 94, 8, 195-197.
Richter I. H., Musacchio F., Cliffton E. et al. Experiences with clot-lysing agents in coronary thrombosis. Am. J. Cardiol., 1960, 2, 6, 534-537.
Richter I. H., Cliffton E., Epstein S. et al. Thrombolysin therapy in myocardial infarction. Amer. J. Cardiol., 1962, 9, 1, 32-35.
Rinehart J. F., Greenberg L. D. Pathogenesis of experimental arteriosclerosis in pyridoxine deficiency. Arch. Path., 1951, 51, 1, 12-18.
Robinson R. W., Higano N., Cohen W. D. et al. Effects of estrogen therapy on hormonal functions and serum lipids in men with coronary atherosclerosis. Circulation, 1956, 14, 3, 365.
Robinson P. S., Poole J. C. The effects of chylomicra and ethanolamine in the generation of thrombin during blood coagulation. J. Biochem., 1956, 62,4.
Rodbard R. Conference on the role of the renal pressor system in maintance of experimental renal hypertension. Circulation, 1958, 17, 4, 717-718.
Roen P. B., Townsend E. W., Perry J. W. A comparative study of blood fats in atheromatosis. Ref.: Circulation, 1955, 12, 3, 501.
Rosenberg I. N., Young E., Proper S. Serum lipoproteins of normal and atherosclerotic persons studied by paper electrophoresis. Amer. J. Med., 1954, 16, 6, 818-821.
Rosenfeld S. Production of persistent hypertension induced in the rabbit by occlusion of arteries supplying the brain. Amer. J. Physiol, 1952, 169, 733-737.
Rosenfeld S., Thomas H. V., Drury D. R. Effects of renal denervation on cerebral hypertension in the rabbit. Amer. J. Physiol., 1954, 178, 3, 392-398.
Rosenman R. H., Friedman M., Byers O. Observations concerning matabolism of cholesterol in hypo- and hyperthyroid rat. Circulation, 1952, 5, 589-593.
Rosenman R., Friedman M. The possible relationship of the comotions to clinical coronary heart disease. Circulation, 1957, 16, 930.
Röthlin E., Carletti, Emmenegger. Experimental psycho-neurogenic hypertension and its treatment with hydrogenated erot alkaloids (hydergine). Abste 3rd Int. Congr. int. Med., 1954, 11, 120.
Rubler S., Angrist A. Study of mural thrombose in myocardial infarctions as source of embolization. Amer. J. med. Sci., 1953, 225, 20-25.
Russ E. M., Eder H. A., Barr D. P. Influence of gonadal hormones on protein-lipid relationships in human plasma. Amer. J. Med., 1955, 19, 4-24.
Russek H. Emotional stress and coronary heart disease in american physicians. Amer. J. Sci., 1960, 240, 711.
Russek H. J., Zohman B. L. « Selective » versus « routine » use of anticoagulants in acute myocardial infarction. J.A.M.A., 1954, 156, 1130-1132.

Salomon S. The carotid sinus syndrome. Amer. J. Cardiol., 1958, 2, 3, 342-350
Scanu A. L., Lewis A., Page I. H. Studies on the antigenicity of alpha-lipoproteins of human serum. J. Exp. Med., 1958, 108, 185.
Scarborough W. R. a. oth. Ballistocardiographic and electrocardiographic study of 328 patients with coronary artery disease. Amer. Heart J., 1952, 44, 645-670.
Scarborough W. R., Smith W. E., Baker B. M. Studies on subjects with and without coronary heart disease. Serum lipid, lipoprotein and protein determinations and their relation to ballistocardiographic findings. Amer. Heart J., 1960, 59, 19.
Schaefer L. E., Adlersberg D., Steinberg A. G. Heredity, environment and serum cholesterol. Circulation, 1958, 17, 4, 537-542.
Schaub F. Das Herz bei Myxödem und Hypothyreose. Erg. inn. Med. Berlin, 1958, 9, 1-37.

Schepartd W. A., Mark H. Life insurance looks at the arteriosclerosis problem. Atherosclerosis. Symposium. Ed. by A. Keys, Minnesota, 1955, p. 6-13.
Scherf D., Boyd L. Klinik und Therapie der Herzkrankheiten und der Gefässerkrankheiten. Wien, 1955.
Schettler G., Arteriosklerose. Stuttgart, 1961.
Schettler G. Über den Herzinfarkt. Med. Welt, 35, 1785-1797.
Schettler G. Die Pathogenese der Arteriosclerose als Stoffwechselproblem. Erg. inn. Med. Berlin, 1955, 6, 277.
Schettler G. Die essentielle familiare xanthomatöse Hypercholesterinämie. Klin. d. Gegenwart, 1960, 573.
Schettler G., Löhr G. W., Stein E. Die Bedeutung der essentiellen Hyperlipaemie und Hypercholesterinämie für die Entstehung von Herzinfarkten. Dtsch. med. Wschr., 1957, 82, 610.
Schimert G. Die Therapie Coronarinsuffizienz im Lichte einer neuen Betrachtung der Pathogenese. Schweiz. med. Wschr., 1951, 81, 589-603, 643-648.
Schlesinger B. S., Wilson F. H., Milch L. J. Serum parameters as discriminators between normal and coronary groups. Circulation, 1959, 19, 265.
Schnur S. Mortality and other studies questioning the evidence for value of routine anticoagulant therapy in acute myocardial infarction. Circulation, 1953, 7, 855-868.
Schnur S. Current dispute concerning anticoagulants in acute myocardial infarction. J.A.M.A., 1954, 156, 1127-1130.
Schöll H. The clearing factor and atherosclerosis. J. Atheroscl. Res., 1962, 2, 4, 242.
Schönebeck L., Werber U., Voigt D. K. Protein-bound carbohydrate-containing constituents of serum and vessel wall in atherosclerosis. J. Atheroscl. Res., 1962, 2, 5, 332.
Schottstaedt M., Sokolov M. The natural history and course of hypertension with pailledema (malignant hypertension). Am. Heart J., 1953, 45, 331.
Schotz M. C., Masson G. M. C., Corcoran A. C. Pituitary and adrenal relationships to cholesterol metabolism, in the rat. Ref. : Circulation, 1955, 12, 3, 504.
Schrade W., Biegler R., Böhle E. Über den Gehalt des Blutes an ungesättigten Fettsäuren bei der Arteriosklerose und beim Diabetes. Klin. Wschr., 1958, 36, 7, 314-321.
Schrade W., Böhle E. On hyperlipidaemia and atherosclerosis J. Atheroscl. Res., 1962, 2, 3, 161-171.
Schroeder H. A. Mechanisms of hypertension with a consideration of atherosclerosis. Springfield, 1957.
Schroeder H. A., Perry H. M. Psychosis apparently produced by reserpine. J.A.M.A., 1955, 159, 839.
Schroeder H. A., Perry H. M. The treatment of hypertension with modern drugs. Circulation, 1956, 13, 1, 98-113.
Schwartz C. J., Gilmore H. R. Effect of atherosclerosis and age upon the serum mucoprotein and hexosamine levels in man. Circulation, 1958, 18, 2, 191-195.
Scott R. F., Thomas W. A. Methods for comparing effects of various fats on fibrinolysis. Proc. Soc. exp. Biol., 1957, 96, 24.
Selberg W. Beiträge zur Anatomie und Pathologie der menschlichen Konstitution. Beitr. Path. Anat., 1951, 110, 165.
Selye H. Production d'une hypertension et d'une néphrosclérose maligne par la thyroxine chez le rat. Rev. canad. Biol., 1951, 9, 475.
Selye H. The role of the adrenal cortex in the pathogenesis of experimental hypertension. Hypertension. A Symposium. Ed. by Bell, 1951, p. 199-233.
Selye H., Bayusz E. Adrenal cortex in essential hypertension. The pathogenesis of essential hypertension. The proceedings of the Prague Symposium, 1960, 361, 365.
Shimamoto T. The relationship of edematous reaction in arteries to atherosclerosis and thrombosis. J. Atheroscl. Res., 1963, 2, 87-102.

Shorr E. Hepato-renal factors in essential hypertension in men. Beitr. Path. Anat., 1951, 265-278.
Siegel A., Bing J. Plasma enzyme activity in myocardial infarction in dog and man. Proc. Soc. exp. Biol., 1956, 91, 4, 604-607.
Simonson E., Keys A. Research in Russia on vitamins and atherosclerosis. Circulation, 1961, 34, 5, 1239-1249.
Sinclair H. Deficiency of essential fatty acids and atherosclerosis. Lancet, 1956, 1, 262.
Sinclair H. M. Some points of interest for workers in atherosclerosis research. J. Atheroscl. Res., 1961, 1, 1, 81-84.
Skeggs L. T., Kahn L. T. Renal pressor system in hypertension. Circulation, 1958, 17, 658.
Skinner S., McCubbin J., Page I. Angiotensin in blood and lymph following reduction in renal arterial perfusion pressure in dogs. Circulat. Res., 1963. 13, 336-345.
Skinner S., McCubbin J., Page I. Renal baroceptor control of renin secretion. Science, 1963. 141, 3583, 814-816.
Slapak L. Über die Mitbeteiligung der Vorhöfe biem Myokardinfakt. Cardiologia, 1953, 22, 4, 228-237.
Smirk F. H. High arterial pressure. Oxford, 1957.
Smith H. The kidney, structure and function in health and disease. Oxford, 1951, p. 1049.
Smithwick R. The effect of sympathectomy. Hypertension. A Symposium. Ed. by Bell. 1951, p. 429-449.
Smithwick R., Castelman B. Some observations on renal vascular disease in hypertensive patients based on biopsy material obtained. Hypertension. A Symposium. Ed. by Bell., 1951, p. 199-213.
Snyder C. H., Bost R. B., Platon R. W. Hypertension in infance with anomalous renal artery. Pediatrics, 1955. 15, 88.
Sokolow M., Kallis B. L., Harris R. E., Bennett F. Personality and the predisposition to essential hypertension. Proceedings of the Prague Symposium, 1960, p. 143.
Sommers S. C., Reiman A., Smithwick R. H. Histologic studies of kidney biopsy specimens from patients with hypertension. Amer. J. Path., 1958, 34, 4.
Spain D. M., Greenblatt J., Snapper T., Cohn T. The degree of coronary and aortic atherosclerosis in necropsied cases of multiple myelom. Am. J. Med., Sci., 1956, 231, 165.
Srivastava G. N., Charavarti R. N. et al. Studies in experimental atherosclerosis. Part IV. Serum fibrinolysin activity in cholesterol atherosclerosis. Indian. J. med. Res., 1957, 45, 3, 311.
Staffieri D. Artériosclérose et diabète. Sem. Hôp. Paris, 1952, 28, 2057-2365.
Stamler J., Katz L. N. a. oth. Effect of thyroid and of dinitrophenol induced, hypermetabolism on plasma lipids and atherosclerosis. J. Lab. clin. Med., 1950, 35, 351-361.
Stamler J., Katz L. N. The effect of pancreatectomy on lipemia, tissue lipoidosis and atherogenesis in chicks. Circulation, 1951, 4, 2, 255-261.
Stamler J., Pick R., Katz L. N. Estrogen prophylaxis of cholesterol-induced coronary atherogenesis in chick given adrenal corticoids or ACTH. Circulation, 1954, 10, 247-250.
Stamler J., Kjelsberg M., Hall Y. Epidemiologic studies on coronary disease in the Chicago and Illinois population. J. Lab. clin. Med., 1957, 50, 956.
Starr I., Hildreth E. A. Effect of aging and of development of disease on ballistocardiogram. Circulation, 1952, 5, 481-495.
Steiner A., Payson H., Kendall F. Effect of estrogenic hormone on serum lipids in patients with coronary arteriosclerosis. Circulation, 1955, 11, 784-788.
Stephens A. L., Anticoagulant therapy in private practice. Circulation, 1954, 9, 682-686.

Surgenor D. Extracellular lipoproteins. Atherosclerosis. Symposium. Washington, 1955, 203-210.

Taylor R. D., Page I. H. Production of prolonged arterial hypertension indogs by chronic stimulation of the nervous system-exploration of the mechanism of hypertension acompaning increased intracranial pressure. Circulation, 1951, 3, 551-557.
Taylor R. D., Page I. H., Corcoran A. C. A hormonal neurogenic vasopressor mechanism. Arch. intern. Med., 1951, 88, 1-8.
Taylor C. B., Cox G. E., Nelson L. G. et al. *In vitro* studies on human hepatic cholesterol synthesis. Ref. : Circulation, 1955, 12, 3, 489.
Thomas C. B. Familiar patterns in hypertension and coronary heart disease. Circulation, 1959, 20, 25-29.
Thomas C. B. Characteristics of smoking compared with nonsmokers. Ann. intern. Med., 1960, 53-140.
Thomas C. B., Cohen B. H. The familiar occurence of hypertension and coronary artery disease with observations concerning obesity and diabetes. Ann. intern. Med., 1955, 42. 90.
Thorp J. M. An experimental approach to the problem of disordered lipid metabolism. J. Atheroscl. Res., 1963, 3, 5 6, 351-360.
Tennet D. M., Zanetti M. E., Atkinson D. J. a. oth. The endogenous origin of blood cholesterol. J. biol. Chem., 1957, 228, 1, 241-245.
Tobian L. Physiology of the juxtaglomerular cells. Ann. intern. Med., 1960, 52, 395-410.
Tobian L. Relationship of juxtaglomerular apparatus to renin and angiotensin. Circulation, 1962, 25, 1, II, 189.
Tobian L., Janecek J., Tomboulian A. Correlation between granulation of juxtaglomerular cells and extractable renin in rats with experimental hypertension. Proc. Soc. exp. Biol., 1959, 100, 94.
Travell J. Early relief of chest pain by ethylchloride spray in acute coronary thrombosis. Circulation, 1951, 3, 120-124.
Trueheart R., Hass G. M., Taylor C. B. The evolution of arteriosclerosis due to hypervitaminosis D in rabbits. Circulation, 1955, 12, 3, 496.
Tulloch J., Wright I. S. Long-term anticoagulant therapy; further experiences. Circulation, 1954, 9, 823-834.

Verschuer O. N. Die Zwillingsforschung im Dienste der inneren Medizin. Verch. dtsch. Ges. in. Med., Weisbaden, 1958.
Vineberg A., Miller D. Functional evaluation of internal mammary-coronary artery anastomosis. Am. Heart J., 1953, 45, 873-888.
Voigt K. D., Gardermann E. J., Klempein, Sartori C. Vergleichende blutchemische und klinische Untersuchungen an unbehandelten und behandelten Arteriosklerosen. Dtsch. Arch. klin. Med., 1957, 204, 409.
Volk B. W., Losner S., Aronson S. M. The serum aldolase level in acute myocardial infarction. Am J. Med. Sci., 1956, 232, 1, 38-42.

Wagner H. Über rhythmische thrombotische Auflagerungen der Aortonintime. Schweiz. Z. all. Path., 1954, 17, 258-288.
Wakerlin E. Recent advances on the pathogenesis of atherosclerosis. Ann. Int. Med., 1952, 37, 313.
Warnock N., Clarkson Th., Stevenson R. Effect of exercise on blood coagulation time and atherosclerosis of cholesterol-fed cockerels. Circulation. Res., 1957, 5, 478-480.
Warnock N. H., Clarkson B., Stevenson R. Effect of exercise on blood coagulation time and atherosclerosis of fed cockerels. Circulation Res., 1957 5, 478.
Weil M., Barbour B., Chesne R. Alpha-Methyl-Dopa for the treatment of hypertension. Circulation, 1963, 28, 2, 165-174.

Weiner M., De Crinis K., Redisch W., Steele J. M. Influence of some vasoactive drugs on fibrinolytic activity. Circulation, 1959, 19, 6, 845-848.
Weiss A. Über den Ruheblutdruck beim Manne zwischen 17 und 60 Jahren. Arch. Kreisl. Forsch., 1951, 17, 176.
Weisz P. et al. Die Aldosteronproduktion der Nebenniere bei experimenteller renaler Hypertonie. Z. inn. Med., 1960, 15, 271-273.
Weitzel G., Schon H., Gey F. Antiatherosclerotische Wirkung fettlöslicher Vitamine. Klin. Wschr., 1953, 22, 303-314.
Weitzel G., Schon H., Gey F. Antiatherosclerotische Wirkung fettlöslicher Vitamine. Klin. Wschr., 1955, 33, 31-32, 772-773.
Wertlake P. T. a. oth. Relationship of mental and emotional stress to serum cholesterol levels. Proc. Soc. exp. Biol., 1958, 97, 163.
White P. D. Changes in relative prevalence of various types of heart disease in New England. J.A.M.A., 1953, 152, 303-304.
White P. D. Clues in the diagnosis and treatment of heart disease. Springfield, 1955.
White P. D. Clinical observations in coronary heart disease in epidemiological population. III Congress mondial de cardiologie. Brussels, 1958, p. 43-54.
White P. D. The importance of coronary artery disease in cardiovascular mortality. Cardiologia practice, 1962, 13, 1, 5-8.
Wigand G. Production of hypercholesterolemia and atherosclerosis in rabbits by feeding different fats without supplementary cholesterol. Acta med. scand., 1959, 116, suppl. 351, 1-91.
Wilhelm S. K. Alterations in serum potassium and sodium in acute myocardial infarction. Amer. J. clin. Path., 1951, 21, 146-148.
Wilens S. L. Occurrence of peripheral deposits of lipid in atheromatous plaques of arteries Amer. Heart J., 1951, 41, 718-726.
Wilkins R. Clinical usage of Rauwolfia alkaloids including reserpine (serpasil). Amer. New York Acad. Society, 1954, 30, 54, 36-44.
Wilkins R. W. Rauwolfia in essential hypertension. J.A.M.A., 1954, 17, 5, 703-711.
Willis G. C. An experimental study of the intimal group substance in atherosclerosis. Canad. med. Ass. J., 1953, 69, 1, 17-22.
Wilson L., Dustan H. P., Page J. H., Poutasse E. F. Diagnosis of renal arterial lesions. Arch. intern. Med., 1963, 112, 270-277.
Witten P. W., Holman R. T. Polyethenoid fatty acid metabolism: effect of pyridoxine on essential fatty acid conversions. Arch. Biochem., 1952, 41, 266-273.
Wong H. Y., Johnson T. F., Sampson C., Johnson F. B. Effect of adrenal chloride on plasma cholesterol of cholesterolfed cockerels. J. Atheroscl. Res., 1962, 2, 5, 382-387.
Wood E. J. Genetic control of neutralization of angiotensin and its relationship to essential hypertension. Circulation, 1962, 25, 1, II, 225.
World Health Organization. Technical Report Series, No. 231. Arterial hypertension and ischaemic heart disease. Preventive aspects. Report of an expert Committee. Geneva, 1962.
Wright I. S., Marple C., Beck D. F. Myocardial manifestations and treatment with anticoagulants. New York, 1954.
Wright I. S., Beck D. F., Marple C. D. Myocardial infarction and its treatment with anticoagulations: summary of findings for 1031 cases. Lancet, 1954, 1, 92-95.
Wright I. S. Long-term anticoagulant therapy. Circulation, 1954, 9, 748-757.
Wright I., Millikan C. Cerebral vascular diseases. Grune a. Strutton. New York-London, 1958.
Wright I., Koller F., Streul F. Thrombolytic activity and related phenomena. Friedrich-Karl-Schattauer Verlag, Stuttgart, 1961.
Wright I., Koller F., Beck E. Progress in coagulation. Friedrich-Karl Schattauer Verlag. Stuttgart, 1962.

Zemplenyi T. Enzymes of the arterial wall. J. Atheroscl. Res., 1962, 2, 1, 2, 2-23.
Zemplenyi T., Grafnetter D. The lipolytic activity of the aorta, its relation to ageing and to atherosclerosis. Gerontologia, Basel, 1959, 3, 55.
Zdenek K., Soustek Z. Hypertensive Arteriolitis im grossen Kreislauf. Zbl. allg. Path. a. path. Anat., 1957, 97, 3/4.
Zilversmit D. B., Sweeley C. C., Newman H. A. Fatty acid composition of serum and aortic intimal lipids in rabbits fed low- and high-cholesterol diets. Circulation Res., 1960, 9, 235-241.
Zinn W. J., Griffith G. C. Study of serum fat globules in atherosclerotic and nonatherosclerotic male subjects. Amer. J. med. Sci., 1950, 220, 597-603.

Yudkin J. Diet and coronary thrombosis ; hypothesis and facts. Lancet, 1957, 6987, 155-162.
Yudkin J. The epidemiology of coronary disease. Progress in cardiovascular disease. New York, 1958, 1, 2, p. 116.

TABLE DES MATIÈRES

Imprimé en Union Soviétique